NUCLEOPHILE ACYLIERUNG MIT LITHIUM-N, N-DIALKYL-FORMAMIDEN UND LITHIUM-AMEISENSÄURETHIONESTERN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Heiko Beckhaus
aus Lüneburg

Göttingen 1975

NUCLEOPHILE ACYLIERUNG MIT LITHIUM-N, N-DIALKYL-FORMAMIDEN UND LITHIUM-AMEISENSÄURETHIONESTERN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Heiko Beckhaus
aus Lüneburg

Göttingen 1975

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D 7

Referent : Prof. Dr. U. Schöllkopf

Korreferent : Prof. Dr. W. Lüttke

Tag der mündlichen Prüfung : 18. Dezember 1975

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Professor Dr. U. Schöllkopf im Institut für Organische Chemie der Universität Göttingen durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer möchte ich für die Themenstellung sowie für die zahlreichen Anregungen danken.

Inhaltsübersicht

Theoretischer Teil

A. Einleitung und Problemstellung 1

B. Umsetzung von 1-Morpholincarbamoyllithium mit Carbonylverbindungen 7

C. Versuche mit N, N-Bis (α-Alkoxymethyl)-formamiden 10

1. Darstellung der N, N-Bis(α-alkoxymethyl)-formamide 10

2. Umsetzungen der lithiierten N-α-alkoxymethyl-formamide 15

a) Umsetzungen im "in situ" -Verfahren 15

b) Strukturbeweis 17

c) Versuche zur Darstellung von Lösungen des N-α-Alkoxymethylcarbamoyllithium 17

d) Diskussion der Versuche 19

D. Abwandlungen der 1-Hydroxy-alkansäureamide 21

1. Solvolyse der N-α-Alkoxymethyl-1-hydroxy-alkansäureamide 21

2. Dehydratisieren der 1-Hydroxy-alkansäureamide zu α, ß-ungesättigten Carbonamiden 22

E. Silylierung von Formamiden 23

F. Versuche der Umsetzung mit Alkylhalogeniden und Epoxiden 25

1. Alkylierung 25

2. Umsetzungen mit Epoxiden 26

G. Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden zu α-Ketosäureamiden 27

H. Versuche mit N-Allyl-N-methylcarbamoyllithium 28

1. Zu sigmatropen Verschiebungen 28

2. Ergebnisse 30

I. Metallierung von Ameisensäurethionestern 33

1. Umsetzungen der lithiierten Ameisensäure-thionester mit Aldehyden und Ketonen 34

2. Strukturzuordnung der 1-Hydroxy-alkansäure-thionester 35

3. Versuch der Acylierung 36

4. Strukturzuordnung 38

5. Ausblick 39

J. Zusammenfassung 40

Experimenteller Teil

A. Allgemeines 41

B. Versuche mit N-Formylmorpholin 43

1. Umsetzung mit Benzaldehyd "in situ" - Verfahren 43
2. Umsetzungen mit Benzaldehyd 44
3. Umsetzung mit Crotonaldehyd 44
4. Umsetzung mit Östron-3-methyläther 45
   a) Östron-3-methyl-äther 45
   b) Addition von 1-Morpholincarbamoyllithium 46

C. N-α-Alkoxymethyl-formamide 46

1. N, N-Dimethoxymethyl-formamid (24a) 46
2. N, N-Dibenzoxymethyl-formamid (24b) 47
3. N, N-Diisopropyloxymethyl-formamid (24c) 48
4. N-Methyl-N-methoxymethyl-formamid (24d) 48

D. Umsetzung der α-N-Alkoxymethyl-formamide (24) mit Carbonylverbindungen 49

1. N, N-Bis-methoxymethyl-mandelsäureamid (28a) ("in situ" -Verfahren) 49
2. N, N-Bis-methoxymethyl-benzilsäureamid (28b) 50
3. N, N-Bis-methoxymethyl-1-hydroxy-cyclohexan-carbonsäureamid (28c) 51
4. Versuch der Darstellung von N, N-Bis-benzoxy-methyl-benzilsäureamid (28d) 51
5. N-Methyl-N-methoxymethyl-mandelsäureamid (28e) 52
6. N-Methyl-N-methoxymethyl-benzilsäureamid (28f) 53
7. N-Methyl-N-methoxymethyl-1-hydroxy-cyclo-hexansäureamid (28g) 54
8. N-Methyl-N-methoxymethyl-1-hydroxy-zimt-säureamid (28h) 55

9. Versuch der Darstellung von 17-Hydroxy-3-methyl-1, 3, 5(10)-östradien-17-carbonsäure-N-methyl-N-methoxymethyl-amid (28i) 56

10. Versuch der Darstellung von N, N-Diisopropyloxy-methyl-benzilsäureamid (28k) 56

11. Versuch der Darstellung von N, N-Diisopropyloxy-methyl-mandelsäureamid (28l) 56

12. Umsetzungen mit Benzophenon 57

E. Abspaltung der Methoxymethyl-Schutzgruppe 58

1. Mandelsäureamid (31) 58

2. N-Methyl-DL-mandelsäureamid (32) 58

a) Modifikation in Äthanol/HCl

F. 1-Cyclohexen-(1)-N, N-Dimethyl-essigsäureamid (34) 59

G. α-Trimethyl-silyl-N, N-Dimethyl-ameisensäureamid (35) 60

H. Versuche zur Alkylierung mit Alkylhalogeniden und Epoxiden 61

1. Mit Allylbromid 61

2. Mit Methyljodid 61

3. Mit Benzylbromid 61

4. Mit Styroloxid 62

I. Versuche zur [2 s, 3 s]-Umlagerung 62

J. Versuche zur Acylierung 63

a) 2, 2-Dimethyl-1-oxo-N, N-dimethyl-buttersäureamid (40a) 63

b) 2, 2-Dimethyl-1-oxo-N-methyl-N-methoxy-methyl-buttersäureamid (40b) 64

K. 1-Hydroxy-alkansäure-thionalkylester (48) 64

1. 1-Hydroxy-cyclohexansäure-thionäthylester (48a) 64
2. Mandelsäure-thionäthylester (48b) 65
3. Benzilsäure-thionäthylester (48c) 65
4. Umsetzung mit Cyclohexenon-(2) 66
5. Umsetzung mit Östron-3-methyläther 66

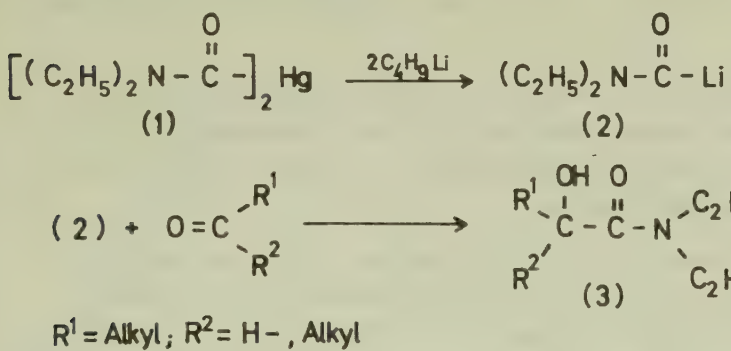
L. α-Oxo-alkansäurethionester 67

Theoretischer Teil

A. Einleitung und Problemstellung

Unter direkter nucleophiler Acylierung versteht man die Einführung einer "R-$\overset{\ominus}{C}$=O"-Gruppe an einem elektrophilen Zentrum. Während für die indirekte nucleophile Acylierung [1], d. h. für die Acylierung mit maskierten Acylanionen, schon eine Reihe von Beispielen bekannt sind [2], kennt man bisher nur ein Beispiel für ein Reagenz des Typs R-CO-M [3,4].

Schöllkopf und Gerhart haben 1967 Diäthylcarbamoyllithium (2) z. B. durch Spaltung von Bis(diäthylcarbamoyl)quecksilber (1) mit Butyllithium dargestellt und mit Carbonylverbindungen nach Hydrolyse als N,N-Diäthyl-1-hydroxy-alkancarbonsäureamid (3) nachgewiesen.



Diese Art der Darstellung für (2) ist umständlich und wegen der Giftigkeit von Quecksilberverbindungen auch nicht ungefährlich. Daher

---

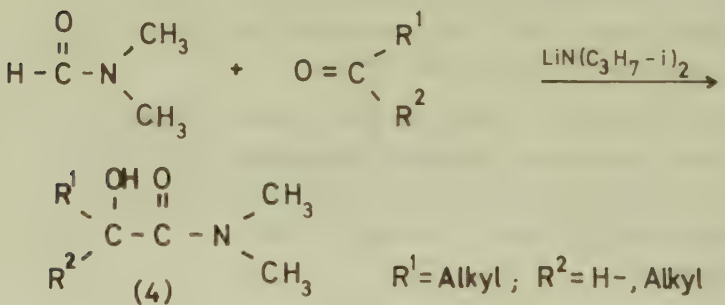
1) D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969).

2) J. Hartmann, M. Stähle u. M. Schlosser, Synthesis 1974, 888.

3) U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 79, 819, 990 (1967).

4) vgl. auch P. Jutzi u. F. W. Schröder, Angew. Chem. 83, 334 (1971).

war es ein Fortschritt, als es gelang, Dimethylformamid mit Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran/Äther bei tiefen Temperaturen direkt zu metallieren und "in situ" mit Carbonylverbindungen zu 1-Hydroxy-alkansäure-dimethylamiden (4) umzusetzen [5,6].



Aus präparativer Sicht wäre ein stabiles, in Lösung haltbares Reagenz wünschenswert, da die "in situ"-Darstellung für viele Umsetzungen nicht anwendbar ist, z. B. für Elektrophile, die selbst mit der Base reagieren.

Durch geschickte Wahl der Substituenten am Stickstoff sollte es gelingen, die Lithium-Verbindungen zu stabilisieren. Eine Möglichkeit bietet der bekannte und in vielen Fällen beobachtete Chelateffekt [7,8], der bei den Verbindungen vom Typ (5 A) denkbar ist.

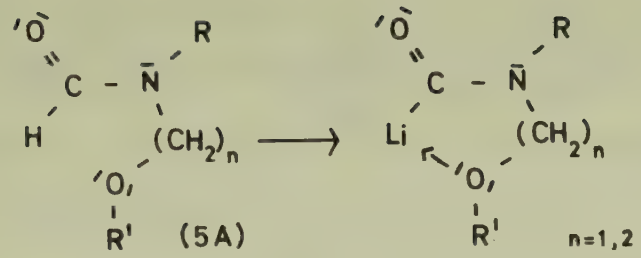
---

5) B. Banhidai u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 85, 861 (1973).

6) R. R. Fraser u. P. R. Hubert, Can. J. Chem. 52, 185 (1974).

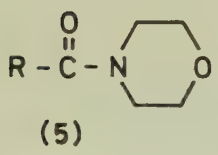
7) P. Pfeiffer, Angew. Chem. 53, 93 (1940).

8) A. E. Martell u. M. Calvin, Die Chemie der Metallchelatverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1958).

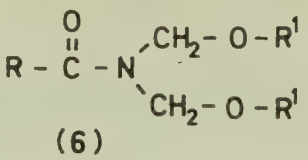


(5A) n=1,2

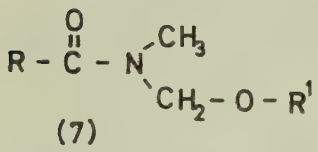
Mit n = 2 sollte (5 A) ein sechsgliedriges mit n = 1 ein (günstigeres) fünfgliedriges Chelat entstehen.
Aufgrund dieser Überlegung war in dieser Arbeit beabsichtigt, die N-(Akoxyalkyl)-formamide (5), (6) und (7) herzustellen und ihre Metallierbarkeit mit Butyllithium zu untersuchen.



(5)



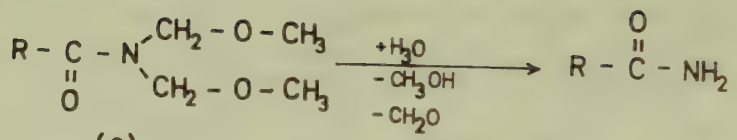
(6)



(7)

R = H
R^1 = Alkyl

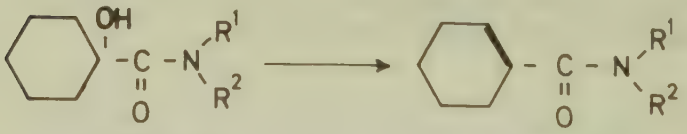
Darüberhinaus sollten sich in N, N-[Bis-(alkoxyalkyl)]-säureamiden vom Typ (8), bei denen es sich um O, N-Acetale handelt, die Schutzgruppen säurekatalysiert unter milden Bedingungen hydrolytisch entfernen lassen. Mit (6) wurde so im Endeffekt auch die nucleophile



(8)

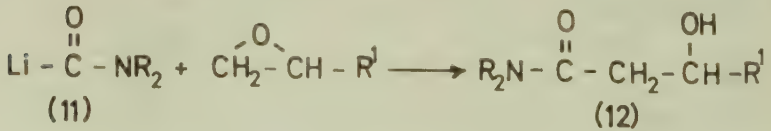
Einführung der Carbamoylgruppe [$CO(NH_2)$] möglich sein, mit (7) die der N-Alkylcarbamoylgruppe [$CO(NHR)$].

Die 1-Hydroxy-alkansäureamide (Typ (4)) sind von präparativem Interesse, da sie vielfältig abgewandelt werden können wie z. B. durch Dehydratisierung zu α, ß-ungesättigten Carbonamiden(10).



(9) (10)

Ferner sollte geprüft werden, ob sich die lithiierten Formamide mit anderen Elektrophilen außer Carbonylverbindungen präparativ nützlich umsetzen lassen. Z. B. aus der Reaktion von (11) mit Epoxiden erwartet man 3-Hydroxy-alkansäureamide (12).

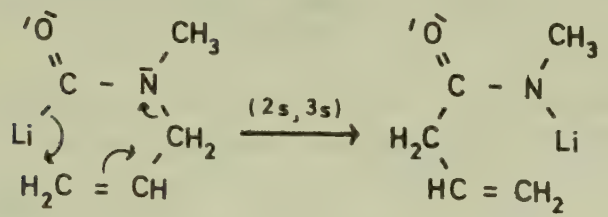


(11) (12)

R= - CH_3 , R^1= - C_6H_5

Außerdem stellte sich die Frage, ob die Verbindungen (11) nicht in einer Michael-Addition mit Acrylestern, α,β-ungesättigten Aldehyden und Ketonen umgesetzt werden sowie mit Alkylhalogeniden und Chlortrimethylsilan.

Schließlich sollte auch versucht werden, Allylmethylcarbamoyllithium (13) zu synthetisieren, bei dem eine [2s, 3s]-Umlagerung[9] denkbar ist, wobei der Allylrest (unter Allylinversion) vom Stickstoffatom zum benachbarten Kohlenstoffatom wandert.



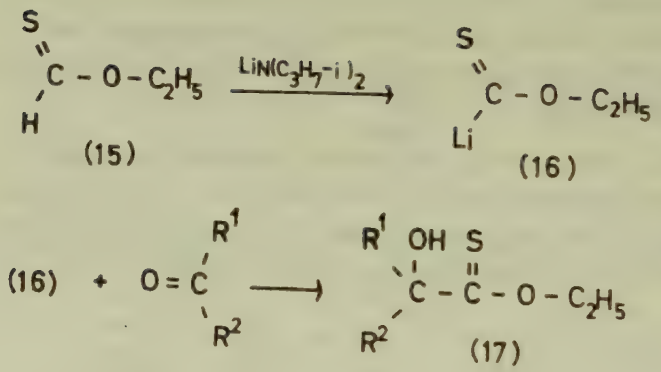
(13) (14)

Diese Reaktion wäre eine einfache Synthese für β,γ-ungesättigte N-Monoalkyl-alkensäureamide (14).

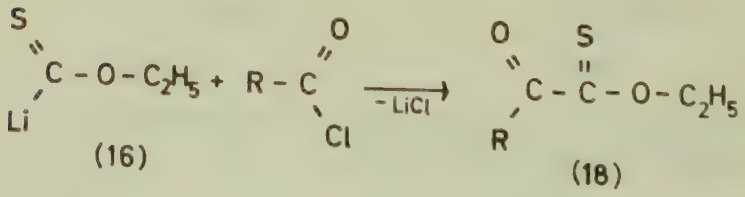
Im zweiten Teil dieser Arbeit wird über die Metallierung von Ameisensäurethionestern (15) berichtet und die Addition von (Äthoxy-thiocarbonyl)-lithium (16) an Aldehyde und Ketone beschrieben.

---

9) R. B. Woodward u. R. Hoffmann, Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1970.

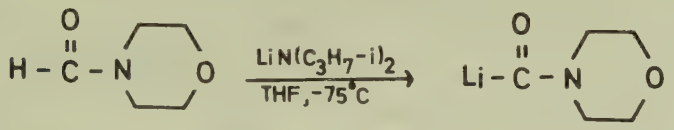


Durch Umsetzung von (16) mit Carbonsäurechloriden sollte versucht werden, die α-Oxo-alkansäurethionäthylester (18) zu erhalten.

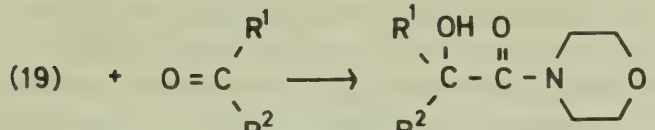


B. Umsetzung von 1-Morpholincarbamoyllithium mit Carbonylverbindungen

1-Morpholincarbamoyllithium (19) wurde zunächst unter den für Dimethylcarbamoyllithium (11) Bedingungen [5] aus N-Formylmorpholin (5) "in situ" generiert und mit Aldehyden und Ketonen abgefangen.



(5) (19)



(20)

a: R^1 = H, R^2 = $-C_6H_5$ (78%)

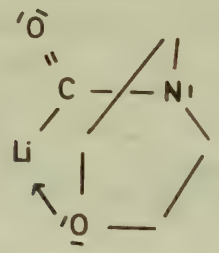
b: R^1 = H, R^2 = $-CH=CH-CH_3$ (24%)

c: Östron-3-methyläther (–)

Dazu tropfte man zu einer Lösung von äquimolaren Mengen N-Formylmorpholin und Aldehyd bzw. Keton bei -75°C in Tetrahydrofuran eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von äquimolaren Mengen Lithium-diisopropylamid in Tetrahydrofuran. Nach Hydrolyse (mit gesättigter Ammoniumchloridlösung) isolierte man die 1-Hydroxy-alkansäuremorpholide (20) in 24 bis 78% Ausbeute.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Metallierung mit n-Butyllithium an Stelle des Lithium-diisopropylamids erprobt. Das Ziel war es, Lösungen von Carbamoyllithium darzustellen (vgl. Einleitung).

Dies könnte gelingen, weil das Sauerstoffatom im Morpholinrest in (19) ein sechsgliedriges Chelat (21) ermöglicht. Wie die Betrachtung am Modell zeigt ist allerdings die Geometrie des durchaus denkbaren

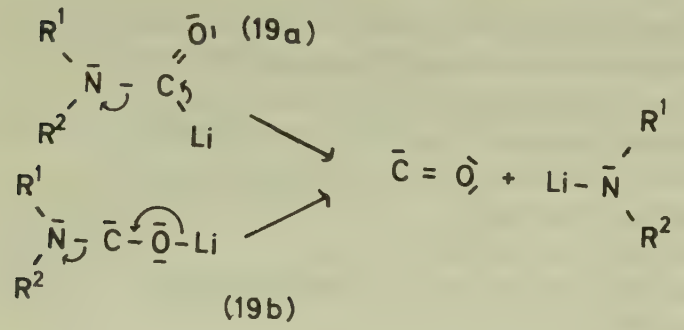


(21)

Chelates hier ungünstig, da z. B. der sechsgliedrige Heterocyclus in der energiereichen Wannenform vorliegen müßte. Es konnten jedoch nur die Ausgangsverbindungen N-Formylmorpholin und Benzaldehyd zurückgewonnen werden. Offenbar ist hier kein Chelateffekt wirksam.

Nachdem man nun mit Butyllithium keinen Erfolg hatte, sollte versucht werden, ob man wenigstens mit Lithium-diisopropylamid Metallierungs- und Umsetzungsschritt trennen konnte, d. h. Metallieren ohne gleichzeitige Anwesenheit von Carbonylverbindung. Deshalb setzte man N-Formylmorpholin mit äquimolarem Lithiumdiisopropylamin bei -78°C um ; rührte zunächst 10 min und tropfte nun erst äquimolare Mengen Benzaldehyd zu. Nach der Hydrolyse konnte weder das erwartete Produkt (20a), noch N-Formylmorpholin nachgewiesen werden. Benzaldehyd wurde quantitativ zurückgewonnen. Aus diesen Versuchen folgt, daß sich zwar offensichtlich (19) gebildet hatte, sich jedoch nicht oder nicht ausreichend durch eine Chelatisierung stabilisieren konnte. N-Formylmorpholin konnte nicht zurückgewonnen werden. Wahrscheinlich zersetzt es sich auf der Stufe der lithiierten Form. Diesen Befund kann man dadurch er-

klären, daß sich (19) eine Acyllithium - (19a) bzw. Carben-struktur (19b) zuschreiben läßt und leicht in CO und Amin



zerfällt (vgl. auch S. 25).

C. Versuche mit N, N-Bis(α-alkoxymethyl)-formamiden (24)

Nachdem die Versuche mit N-Formylmorpholin nicht zum Ziele führten, galt es eine Modellverbindung mit günstigeren Voraussetzungen zur Chelatbildung [10] zu entwickeln. In den lithiierten N-α-Alkoxymethylformamiden wäre die Beteiligung der Sauerstoffatome in einem fünfgliedrigen Ring möglich (vgl. auch Einleitung).

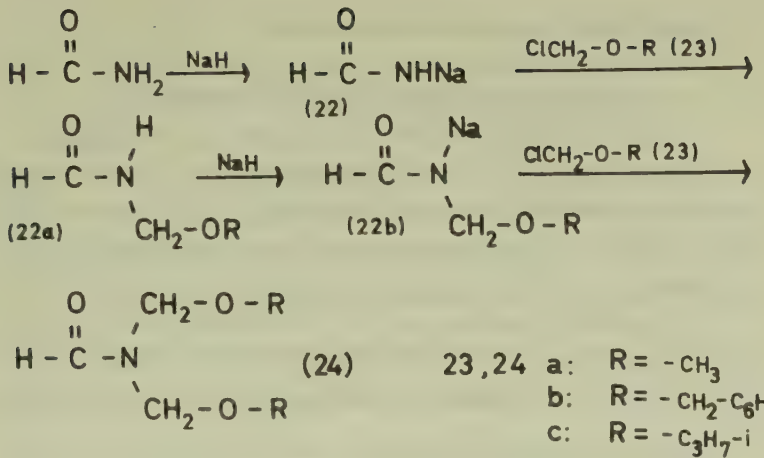
1. Darstellung der N, N-Bis(α-alkoxymethyl)-formamide (24)

Zur Synthese der bisher unbekannten N, N-Bis(α-alkoxymethyl)-formamide (24a-c) alkylierte man Formamid mit Chlormethylalkyläthern (23) zu (24) unter Verwendung von Natriumhydrid als Base. Destillation bzw. Säulenchromatographie ergab (24a-c) in 12 - 78% Ausbeute als farblose, hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten. Vermutlich wird zunächst Natriumformamid (22) [11] gebildet, das zum Monoalkylderivat (22a) alkyliert wird. Erneute Metallierung und Alkylierung ergibt (24).

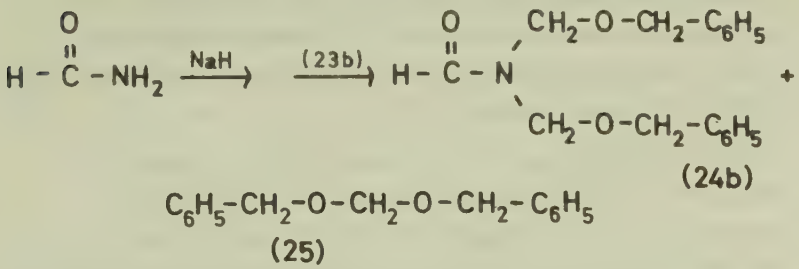
---

10) vgl. lit. cit. 8 S. 124.

11) A. W. Titherley, J. of the Chem. Soc. [London] 79, 393, 403 (1901).



Bei der Umsetzung mit Benzyl-chlormethyl-äther (23 b) erhält man als Nebenprodukt Formaldehyd-dibenzylacetal (25) [12] in 15% Ausbeute.



Analog wurde aus N-Methylformamid, jedoch mit äquimolaren Mengen Natriumhydrid und Chlor-methyl-methyläther N-Methyl-

12) Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie 6, 434 (1923); ibid. E II 6, 414 (1944).

methoxymethyl-formamid (24 d) dargestellt.

Tab. 1 : Aus Formamid dargestellte N-Alkoxymethyl-formamide (24)

Chlormethylalkyläther	Produkt (24)	Ausb. %
$ClCH_2-O-CH_3$	N, N-Dimethoxymethyl-formamid (24a)	65
$Cl-CH_2-O-CH_2-C_6H_5$	N, N-Dibenzoxymethyl-formamid (24b)	12
$Cl-CH_2-O-C_3H_7-i$	N, N-diisopropyloxymethyl-formamid (24c)	49
$Cl-CH_2-O-CH_3$ [a)]	N-Methyl-N-methoxymethyl-formamid(24d) [a)]	78

a) mit N-Methylformamid erhalten.

Nur die Methoxyderivate (24a+d) sind (nahezu) unzersetzt destillierbar oder an Kieselgel (mit Äther) chromatographierbar. (24a) ist auch dann noch durch ca. 1% Paraformaldehyd verunreinigt. Das Isopropylderivat (24c) zersetzt sich beim Aufbewahren bei +5°C im Dunkeln unter Abscheidung von Paraformaldehyd. Auch die Benzylverbindung (24b) konnte nur in unreiner Form erhalten werden, da sie sich bei Destillation und Chromatographie zersetzt. Lediglich N-Methyl-N-methoxymethyl-formamid (24 d) wurde analysenrein gewonnen.

Der Strukturbeweis für die Verbindungen (24a - d) gründet sich auf die IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren. Im IR-Spektrum absorbieren die C = O-Gruppen zwischen 1700 und 1680 cm^{-1}, die Äther-Gruppen zwischen 1140 und 1000 cm^{-1}. Eine (hypsochrome) Verschiebung [13)] der Carbonylbande um 40-50 Wellen-

13) D. H. Williams u. J. Fleming, Spektroskopische Methoden in der org. Chemie S. 14, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

zahlen gegenüber normalen sekundären Amiden (bei 1670 – 1630 cm^{-1}) ist auf die Verringerung der Konjugation des freien Elektronenpaares vom Stickstoff mit dem Carbonylsauerstoff zurückzuführen. Die Elektronendichte am Stickstoff bei Dialkylamiden wird durch den +I-Effeft der Alkylgruppen erhöht. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs verschiebt sich zur Carbonylgruppe, so daß die C=O Gruppe bei längeren Wellenlängen absorbiert. Entfalten die Alkylgruppen einen –I-Effekt wie die Alkoxyderivate, ist die Elektronendichte am Stickstoff eher verringert, und die Konjugation des freien Elektronenpaares mit der Carbonylgruppe ist weniger ausgeprägt.

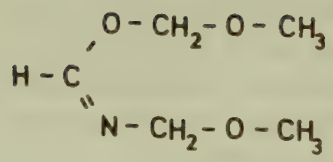
Die ^{1}H-NMR-Spektren sind ebenfalls charakteristisch. Die Verbindung (24a) wurde bei verschiedenen Temperaturen vermessen. Die Singuletts des Rotationsisomeren der Methylenprotonen bei $\tau = 5,1$ koaleszieren bei 130°C, was mit der Koaleszenztemperatur des Dimethylformamids [14] vergleichbar ist. Die Methylprotonen ergeben bei $\tau = 6,8$, das Formylproton bei $\tau = 1,8$ je ein Singulett. Diese Werte findet man bei analogen Verbindungen wie z. B. beim Methoxyacetonitril [15] bzw. beim Dimethylformamid [16]. Damit scheidet die alternative Struktur (26) aus, die durch eine O-Alkylierung von (22a) entstehen könnte.

---

14) H. Günther, NMR-Spektroskopie S. 240, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

15) Varian Associates, NMR-Spectra Catalog S. 39, National Press USA (1962).

16) siehe lit. cit. 15 S. 28.



(26)

Das Massenspektrum von (24a) zeigt neben dem Molekülion m/e 133 (M^+ = Molekülionen) folgende Fragmente :

m/e 118 ($M^+ - CH_3$)

m/e 103 ($M^+ - H_2CO$)

m/e 102 ($M^+ - O\text{-}CH_3$)

m/e 101 ($M^+ - CH_3\text{-}OH$)

m/e 88 ($M^+ - CH_2\text{-}O\text{-}CH_3$)

m/e 45 ($M^+ - [CH_2\text{-}O\text{-}CH_3]^+$)

Die relative Intensität der Spitzen kann man der Tabelle 2 entnehmen .

Tabelle 2 : Relative Intensität bezogen auf m/e 45

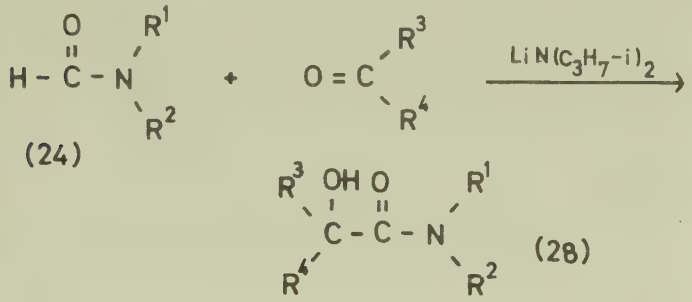
m/e	133	118	103	102	101	88	45
%	0,1	0,7	3	6,6	18,4	12,5	100

2. Umsetzungen der lithiierten N-α-Alkoxymethyl-formamide

Bei N-α-Alkoxymethyl-carbamoyllithium ist die Bildung eines Chelates weitaus günstiger als bei (21). Daher war zu hoffen, daß man hier mit Butyllithium-Lösungen die lithiierten N-α-Alkoxymethylformamide erhält, was präparativ günstiger wäre (vgl. Einleitung), weil man dann auch z. B. Alkylieren oder Acylieren könnte.

a) Umsetzungen im "in situ"-Verfahren

Zunächst wurden die N-α-Alkoxymethyl-formamide (24) im bewährten "in situ"-Verfahren metalliert und mit Carbonylverbindungen umgesetzt. Dabei erhielt man die 1-Hydroxyalkancarbonsäureamide (28) in teilweise guter Ausbeute (vgl. Tab. 3).



Tab. 3 : Dargestellte N-α-Alkoxymethyl-1-hydroxyalkansäure-carbonsäureamide (28)

R^1	R^2	R^3	R^4	Ausbeute %	28
$-CH_2-O-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	-H	$-C_6H_5$	74	a
$-CH_2-O-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	88	b
$-CH_2-O-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	$-(CH_2)_5-$		44	c
$-CH_2-O-CH_2-C_6H_5$	$-CH_2-O-CH_2-C_6H_5$	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	–	d
$-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	-H	$-C_6H_5$	76	e
$-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	85	f
$-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	$-(CH_2)_5-$		57	g
$-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	-H	$-CH=CH-C_6H_5$	39	h
$-CH_3$	$-CH_2-O-CH_3$	Östron-3-methyläther		–	i
$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	-H	$-C_6H_5$	–	j
$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$	$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	–	k

b) Strukturbeweis

Die Verbindungen (28a-k) wurden außer durch Analysen durch IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren identifiziert. Die OH-Gruppen absorbieren wie die der Verbindungen (4) [5] zwischen 3550 und 3300 cm^{-1}, die Carbonylgruppen zwischen 1680 und 1630 cm^{-1}, die Ätergruppen zwischen 1200 und 1000 cm^{-1}. Die Carbonylgruppe ist gegenüber den Formamiden (24) bathochrom um 60-40 cm^{-1} verschoben, was durch die Wasserstoffbrückenbindung der α-ständigen Hydroxylgruppe zur Carbonylgruppe zu deuten ist [17]. Die Ätherbanden stimmen mit denen von (24) überein. Im ^{1}H-NMR-Spektrum ergeben sich z. B. bei (28b) die ätherischen Methylprotonen bei τ = 6,9, die Methylenprotonen bei τ = 5,2, die Hydroxy-Gruppe bei τ = 4,7 (mit D_2O austauschbar) und die aromatischen Protonen bei = 2,7 nur je die Signale im entsprechenden Verhältnis. Die aromatischen Protonen und die OH-Gruppen in z. B. (4) mit (R^1, R^2 = $-C_6H_5$) geben die Signale bei τ = 2,7 bzw. τ = 4,2, was mit denen in (28b) übereinstimmt. Die Methylen- und Methylprotonen absorbieren in dem gleichen Bereich wie bei (24a).

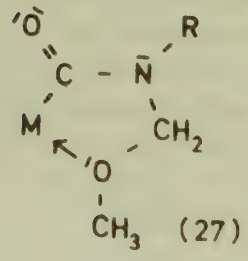
c) Versuche zur Darstellung von Lösungen des N-α-Alkoxymethylcarbamoyllithium (27a).

Um zu prüfen, ob Lösungen von (27a) stabiler sind als von Dimethylcarbamoyllithium, wurde (24a, d) mit Lithium-diisopropylamid bei -78°C umgesetzt. Nach 5 min gab

---

17) vgl. lit. cit. 13, S. 55.

man Benzophenon als Abfangreagenz zu, konnte aber kein Benzilsäureamid (28 b) isolieren. Auch alle weiteren Versuche unter Variation von Temperatur, Reaktionszeit, Lösungsmittel etc. verliefen negativ ; man gewann nur Benzophenon zurück.



(27)

$R = CH_3, CH_2-O-CH_3$

27 a: M = Li
b: M = Na
c: M = K

Denkbar ist, daß der Austausch von Lithium gegen Kalium (27c) oder Natrium (27b), wegen des größeren Ionenradius, hier sterisch günstiger ist, obwohl Lithium als der beste Chelatbildner gilt [18].

Man versuchte (24a,d) zu metallieren mit a) Butyllithium b) Butyllithium in Gegenwart von HMPT [19] oder Kronenäther [20] c) Kalium-tert.-Butanolat in THF sowie in DMSO d) äquimolare Mengen Kalium-tert.-Butanolat und Butyllithium nach Schlosser [21,22] e) Natriumhydrid.

---

18) siehe lit. cit. 11, S. 165 ff.

19) H. Normant, Angew. Chem. 79, 1029 (1967).

20) C. J. Pedersen u. H. J. Frensdorff, angew. Chem. 84, 16 (1972).

21) M. Schlosser u. J. Hartmann, Angew. Chem. 85, 544 (1973).

22) M. Schlosser, Angew. Chem. 86, 751 (1974).

Nun erst wurde die Carbonylverbindung zugetropft. Man erhielt jedoch sie und das Formamid (24 a, d) zurück. Auch das " in situ " -Verfahren mit den obengenannten Metallierungsmitteln führte nicht zum Erfolg. Jedoch bei Verwendung von Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperid an Stelle von Lithium-diisopropyl-amid isoliert man in gleichen Ausbeuten die entsprechenden Produkte (28 a-g).

d) Diskussion der Versuche

Die Versuche zeigten, daß offenbar andere Basen als Lithium-amide Formamide vom Typ (24 a, d) nicht metallieren, da man Carbonylverbindung und (24 a, d) zurückgewann. Diesen Befund kann man damit erklären, daß bekanntlich Lithium-amide schwächere Basen als lithiumorganische Verbindungen sind, jedoch metallieren sie schneller. Sie eignen sich daher besonders gut zur Darstellung kurzlebiger und irreversibel zerfallender Zwischenstufen [23].

Ferner zeigten die Versuche, daß man bei Trennung des Metallierungsschritts und der Abfangreaktion keine stabile Lösungen von (27 a) erhält. Entweder kann sich das Carbamoyl-lithium (27 a) durch Chelatisierung nicht oder nicht ausreichend stabilisieren, oder der konkurrierende Zerfall ist schneller. Die Zersetzung kann man sich durch α-Eliminierung von (19a)

---

23) U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller : Methoden der Organ. Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, Bd. 13/1 S. 99.

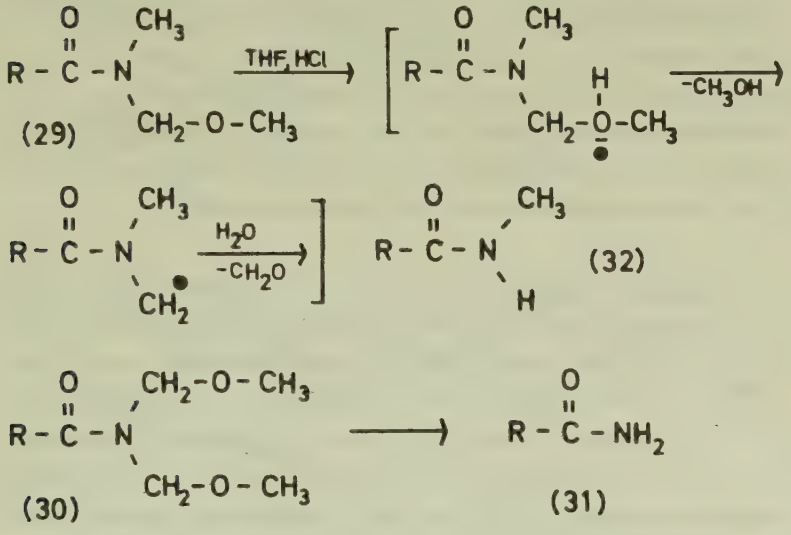
zu CO und Lithium-amid erklären. Die Zersetzungsprodukte wurden wegen der leichten Flüchtigkeit nach Hydrolyse nicht nachgewiesen.

Die Hypothese, daß N-α-Alkoxymethylcarbamoyllithium sich durch Chelatisierung in Lösung herstellen läßt, konnte nicht bestätigt werden. Nur wirksame Elektrophile ergeben gute Ausbeuten an (28a - g), was man Tabelle 3 und den weiteren Versuchen entnehmen kann.

D. Abwandlungen der 1-Hydroxyalkansäureamide

1. Solvolyse der N-α-Alkoxymethyl-1-hydroxy-alkancarbonsäureamide (28) zu 1-Hydroxyalkancarbonsäureamiden (32, 33).

Da (29) und (30) N, O-Acetale sind, sollten sie säurekatalysiert zu primären bzw. sekundären Carbonsäureamiden (31) bzw. (32) hydrolysierbar sein.

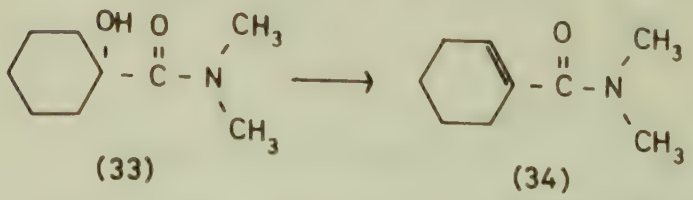


Das ist in der Tat der Fall. Als man (29, 30) in Tetrahydrofuran mit verd. Salzsäure 24 h bei Raumtemperatur rührte, erhielt man zu ca. 80% die 1-Hydroxyalkansäureamide (31) bzw. (32) (neben Paraformaldehyd).

Günstiger ist die Solvolyse in dem man (29) in Äthanol löst und katalytische Mengen (1 g) konz. Salzsäure (bei Raumtemperatur) zutropft. Das Produkt (29) läßt sich auf diese Art leichter isolieren. Der Formaldehyd wird wahrscheinlich als Formaldehyd-diäthyl-acetal gebunden, das sich leicht von (31) bzw. (32) abtrennen läßt.

2. Dehydratisieren der 1-Hydroxyalkansäureamide zu α, ß- ungesättigten Carbonamiden.

Die Dehydratisierung der 1-Hydroxyalkansäureamide (4) sollte einen einfachen Zugang zu α, ß-ungesättigten Carbonamiden bieten. Dies ist in der Tat der Fall. Als man N, N-Dimethyl-1-hydroxy-cyclohexancarboxamid (33), hergestellt aus N, N-Dimethylformamid und Cyclohexan nach D 1, zu 1-Cyclohexen (1)-N, N-Dimethyl-essigsäureamid (34) dehydratisierte.

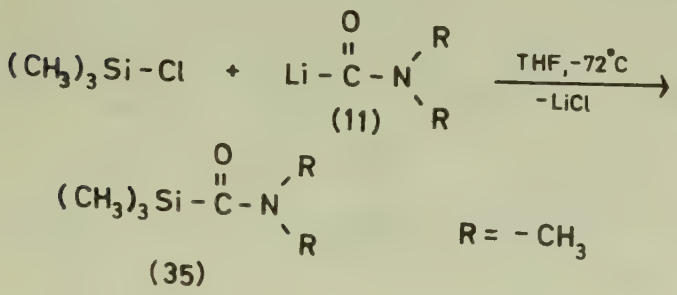


(33) (34)

Tropfte man zu einer Lösung von (33) in Pyridin äquimolare Mengen Thionylchlorid, so isolierte man (34) in 92 proz. Ausbeute.

E. Silylierung von Formamiden

Die Umsetzung von N, N-Dimethylformamid mit Chlortrimethylsilan sollte zu dem bisher unbekannten α-Silyl-ameisensäureamid führen. Zu befürchten war allerdings, daß Lithium-diisopropylamid rasch mit dem Chlortrimethylsilan reagiert, unter Bildung des Trimethylsilylamin.

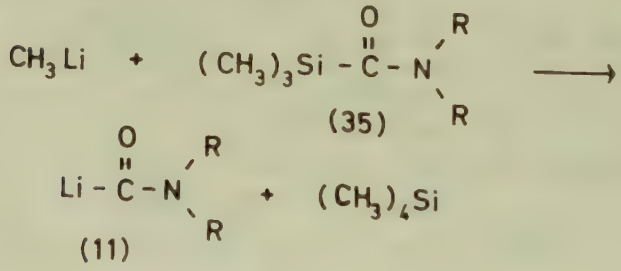


Als man Dimethylformamid/Lithium-diisopropylamid in THF bei $-72^{\circ}C$ in Gegenwart von äquimolaren Mengen Chlortrimethylsilan umsetzte und die Mischung auf Raumtemperatur kommen ließ, so isolierte man α-Trimethyl-silyl-N, N-dimethylameisensäureamid (35) in ca. 30-40 % Ausbeute. Das farblose, hydrolyseempfindliche Öl (35) konnte durch Destillation gereinigt werden.

Seine Struktur ergibt sich außer aus der Analyse aus seinem IR- und ^{1}H-NMR-Spektrum. So absorbiert die CO-Gruppe bei 1670 cm^{-1}, was mit denen von entsprechenden Carbonsäureamiden zu vergleichen ist. Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die N-Methyl- bei τ = 7,1 als Dublett, J = 8 Hz

und die Si-Methyl-Signale bei τ = 9,7 als Singulett. Dieses entspricht den Befunden von N, N-Dimethylcarbonsäureamiden und Trimethylsilylverbindungen.

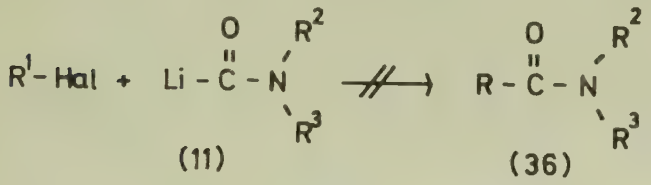
α-Silyl-ameisensäureamide könnten als Acylanionquelle dienen. Durch Umsetzen mit z. B. Methyllithium sollten so ebenfalls Acyllithiumverbindungen zugänglich sein. Möglicherweise gelingt es auf diesem Wege Lösungen des Carbamoyllithium herzustellen.



F. Versuche der Umsetzung mit Alkylhalogeniden und Epoxiden

1. Alkylierung

Setzt man Dimethylcarbamoyllithium in Tetrahydrofuran bei tiefen Temperaturen $-50^{\circ}C$ bis $-110^{\circ}C$ in Gegenwart von äquimolaren Mengen Alkylhalogeniden (Allylbromid, Methyljodid, Benzylbromid) um, läßt die Mischung nach 3 h Rühren auf Raumtemperatur kommen, so isoliert man unabhängig von der Art der Aufarbeitung nur teerartige Produkte.



(11) (36)

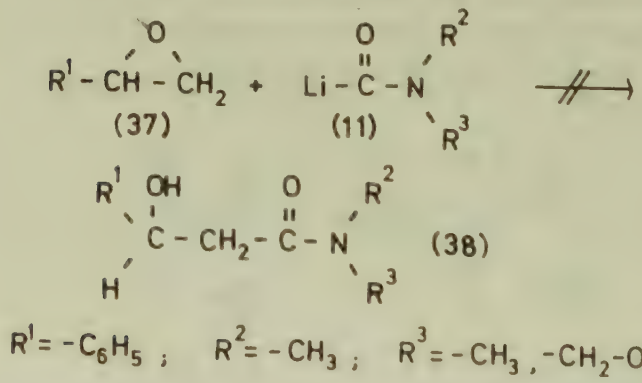
Bei den Umsetzungen mit Benzylbromid wurde eine Substanz vom Sdp. $67\text{-}68^{\circ}C$ / 14 Torr isoliert, deren IR-Spektrum keine CO-Absorption zeigte. Auf Grund dieses Befunds (Pikrat Schmp. $96^{\circ}C$) [24] wurde sie als Benzyl-di-methyl-amin identifiziert. Das Auftreten von Benzyl-di-methyl-amin ist ein Beweis für den in B S. 9 angenommenen Zerfall.

---

24) v. Braun, Kühn und Goll, Chem. Ber. 59, 2335 (1926).

2. Umsetzungen mit Epoxiden

Die nucleophile Acylierung mit Epoxiden ist zwar schon diskutiert worden [25], doch gelang die präparative Darstellung bisher noch nicht. Verfährt man z. B. mit Styroloxid analog zu der Silylierung bzw. Alkylierung, so erhält man nur das Epoxid (37) zurück.



Offenbar ist das Styroloxid (37) nicht elektrophil genug [26], um mit der Zersetzungsreaktion zu konkurrieren.

---

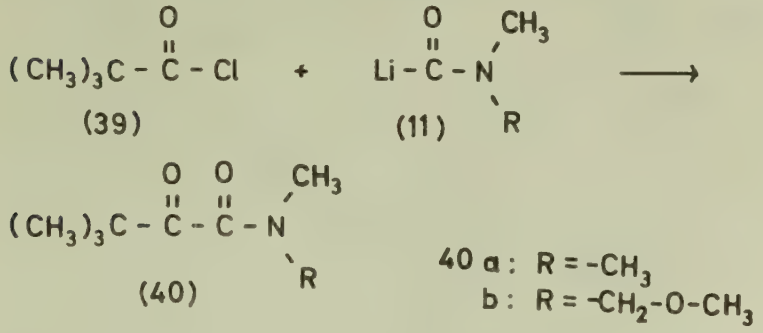
25) siehe lit. cit. 1 S. 691.

26) G. Ditten in Houben-Weyl-Müller : Methoden der Organ. Chemie, Thieme Verlag, Stuttgart 1965 Bd. 6/3, S. 371.

G. Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden zu α-Ketosäureamiden

Mit Carbonsäurechloriden, die als besonders elektrophil gelten, sollte (11) abgefangen werden können. Beim "in situ" Verfahren können jedoch folgende Konkurrenzreaktionen eintreten : a) Metall-Halogen-Austausch, b) Umsetzung des Säurechlorids mit der Base Lithium-Diisopropylamid c) die 1-Metallierung des Carbonsäurechlorids.

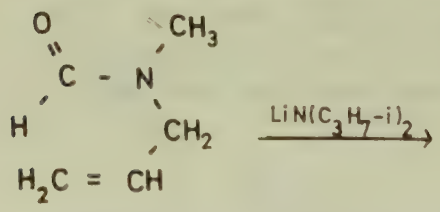
Als man Pivaloylchlorid (39) mit Carbamoyllithium (11) "in situ" (vgl. Kap. B. S. 9) umsetzte, isolierte man in der Tat zu 47% 2,2-Di-methyl-1-oxo-N, N-dimethyl-buttersäureamid (40a).



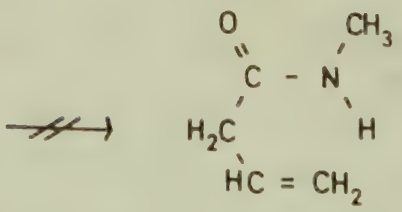
Andere Säurechloride als (39), wie z. B. Benzoylchlorid (ohne α-ständigen Wasserstoff), sollten sich ebenfalls umsetzen lassen.

H. Versuche mit N-Allyl-N-methylcarbamoyllithium

Bei Metallierung von N-Allyl-N-methylformamid (13a) mit Lithium-diisopropylamid sollte sich (analog Dimethylcarbamoyllithium) (13a) bilden. Es wurde versucht, ob sich N-Allyl-N-methylcarbamoyllithium (13) durch eine der Wittig-Umlagerung [27,28] analogen Allylumlagerung abwandeln läßt. In einer sigmatropen [2 s, 3 s]-Verschiebung unter Allylinversion würde (13) zu N-Methyl-buten-(2)-säureamid (14) führen (vgl. Einleitung S. 5).



(13a) (13)



(14)

1. Zu sigmatropen Verschiebungen [29]

Die Woodward-Hoffmann-Regeln ermöglichen qualitative Aussagen, ob eine Synchronreaktion günstig ist oder nicht.

---

27) G. Wittig, H. Döser u. L. Lorenz, Liebigs Ann. Chem. 562, 192 (1949).

28) U. Schöllkopf u. K. Fellenberger, Liebigs Ann. Chem. 698, 80 (1966).

29) siehe lit. cit. 9 S. 114 f.

Den Regeln liegt das Prinzip von der Erhaltung der Orbitalsymmetrie zugrunde. Eine Synchronreaktion soll günstig oder erlaubt sein, wenn die Orbitalsymmetrie zwischen dem Ausgangszustand und den Produkten übereinstimmt.

Man spricht von einer sigmatropen Verschiebung, wenn eine σ -Bindung konzertiert über ein geschlossenes π-System wandert. Zwischen den Orbitalen des Umlagerungsprodukts und denen der Ausgangsformation läßt sich hier jedoch keine direkte Beziehung knüpfen. Nur der Übergangszustand besitzt ein Symmetrieelement. Man vereinfacht die Analyse und betrachtet nur das höchste besetzte Molekülorbital (HOMO = highest occupied molecular-orbital) des Molekülgerüsts. Das ist zulässig, weil Berechnungen dessen symmetriebestimmende Wirkung belegen. [30]

In diesem als Grenzorbital-Methode bekannten Verfahren bildet man eine Linearkombination zwischen dem HOMO und LUMO (lowest occupied molecular orbital). Ergibt sich hierdurch und damit energiesenkende Wechselwirkung, soll die Reaktion erlaubt sein.

Für die Symmetrieanalyse einer sigmatropen Verschiebung hat sich ein einfacher Formalismus bewährt. Man trennt gedanklich die σ -Bindung zwischen dem wandernden Rest und Molekülgerüst und erhält zwei Radikale. Dann "mischt" man die beiden einfach besetzten Orbitale Ψ_a und Ψ_b (Abb. 1). Ψ_a entspricht dabei dem LUMO des Molekülgerüsts, Ψ_b dem wandernden Allylrest, dem HOMO aus (41).

---

30) K. Fukui in O. Sinanoglu, "Modern Quantum Chemistry", S. 49, Academic Press, New York (1965).

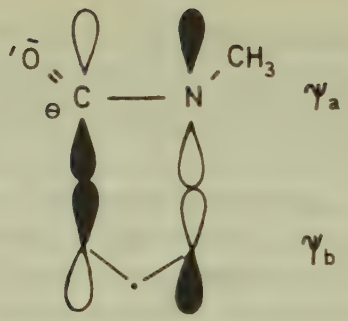


Abb. 1 : Übergangszustand der 2 s, 3 s-Verschiebung

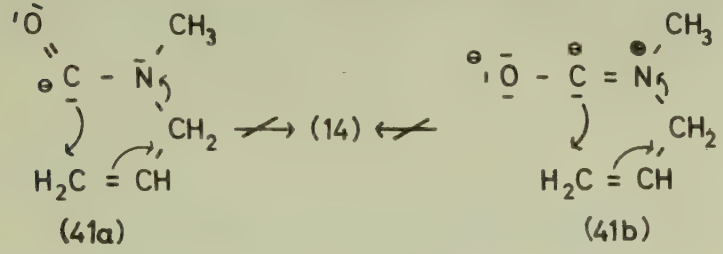
Haben die endständigen Atomorbitale im Molekülorbital ψ_a auf einer Seite der Molekülebene gleiche Phasenvorzeichen wie ψ_b, ergibt sich eine bindende Wechselwirkung mit ψ_b. Der Allylrest kann dann über bzw. unter der Molekülebene – suprafacial – wandern. Nach Woodward und Hoffmann ist die Kombination zweier Radikale, die 2 bzw. 3 Atome enthalten, thermisch als sigmatrope [2 s, 3 s]-Reaktion symmetrieerlaubt.

2. Ergebnisse

Tropfte man zu N-Methyl-allyl-formamid in Tetrahydrofuran bei -70°C eine auf -70°C vorgekühlte Lösung von äquimolaren Mengen Lithium-diisopropylamid in THF, so färbt sich die Lösung gelb bis orange. Nach einer Stunde (nach Protonierung mit Eisessig) erhält man einen schwarzen Teer als Rohprodukt.
Im IR-Spektrum fehlen Carbonylbanden. Daß in der Lösung tatsächlich die Acyllithiumverbindung (13a) vorhanden war, wurde mit äquimolarem Benzophenon und Benzaldehyd im "in situ" -

Verfahren nachgewiesen, wobei die 1-Hydroxy-N-allyl-N-methyl-alkansäureamide zu 74-86% isoliert wurden.

Eine Erklärung für das Ausbleiben der [2 s, 3 s]-Umlagerung ist nicht leicht zu finden. Sowohl das "Acyl-Anion" (41a) als auch seine "Carben-Form" (41b) sollte, wie erwähnt, zur Umlagerung befähigt sein.



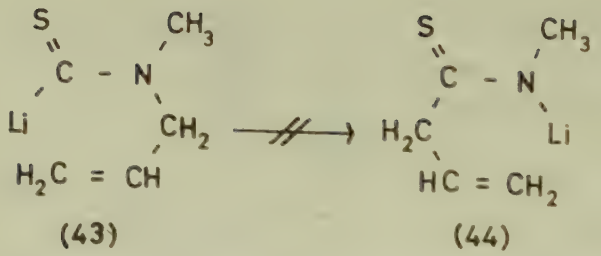
(41a) (41b)

Möglicherweise liegt es einfach daran, daß die Aktivierungsenergie für die Zersetzungsreaktion kleiner ist als für die Umlagerung. Die Zersetzung läuft dann der 2 s, 3s-Reaktion den Rang ab.

Stabiler als (11) ist das Dimethyl-thiocarbamoyllithium, das vor kurzem in Lösung hergestellt wurde [31]. In Erwartung, daß das entsprechende lithiierte Thionamid (43) eher umlagert als sich zersetzt, ließ man (43) bei -75°C (unter Rühren) mehrere Stunden stehen.

---

31) D. Enders u. D. Seebach, Angew. Chem. 85, 1104 (1973).

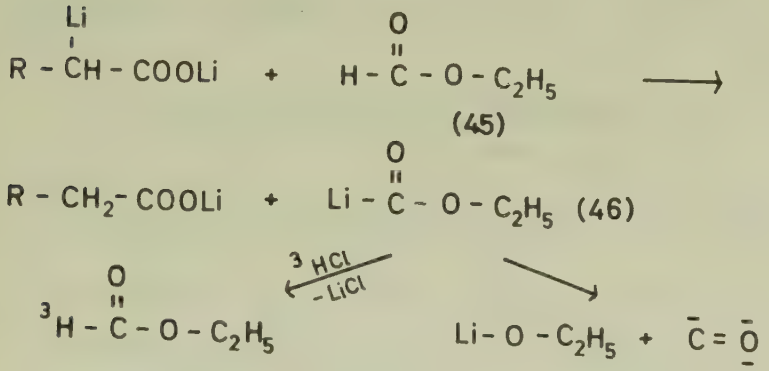


(43) (44)

Das erwartete N-Methyl-3-butensäurethionamid (44) war aber in dem teerartigen Reaktionsprodukt nicht nachweisbar.

I. Metallierung von Ameisensäurethionestern

Die direkte nucleophile Einführung einer Alkoxy-carbonylgruppe ist bislang noch nicht gelungen. Die einfachste Möglichkeit-Metallierung von Ameisensäureestern (45) zu Alkoxycarbonyl-Anionen (46) – erwies sich als nicht verifizierbar. Zwar deuten Isotopenaustauschversuche [32] auf ein intermediäres Auftreten von (46) als extrem kurzlebige Zwischenstufe hin — doch mißglückten präparative Abfangsreaktionen.

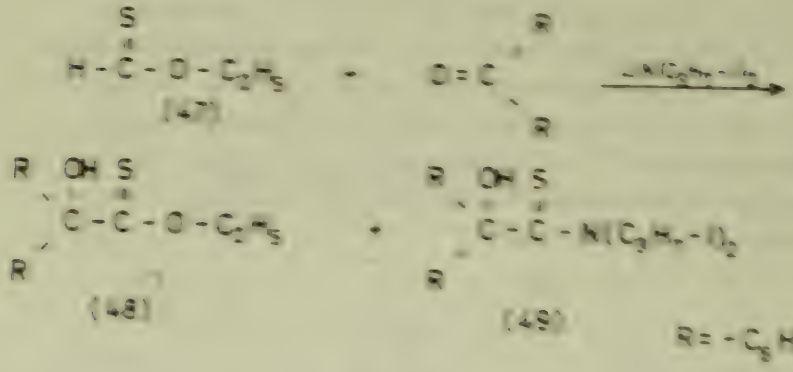


Die — verglichen mit den Sauerstoffanalogen — erhöhte Stabilität von Dimethyl-thiocarbamoyllithium ließ erwarten, daß metallierte Ameisensäurethionester stabiler sind. Thionester-Gruppen sind einfach in Esterfunktion überführbar. Mit nachgeschalteter Entschwefelung wäre also das Problem der nucleophi-

---

32) G. K. Koch u. J. M. M. Kop, Tetrahedron Lett. 1974, 603.

Die Einführung einer Dialkylaminogruppe gelang:



(47)

(48)

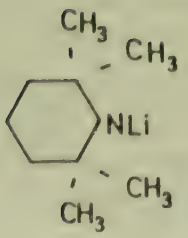
(49)

R = $-C_6H_5$

1. Umsetzungen von Lithium-1-Amino-2-alkinolaten mit Alkoholen und Aminen

Tropft man zu einer Lösung von äquimolaren Mengen Aminothioessigsäure-O-äthylester (47) und Äthanol bzw. Anilin bei $-70^{\circ}C$ in Tetrahydrofuran bei $-70^{\circ}C$ vorgelegte Lösung von äquimolaren Mengen Lithium-diisopropylamid in THF, so erhält man nach der Hydrolyse mit NH_4Cl-Lösung die erwarteten 1-Hydroxy-1-alkyl-2-thiocarbonsäure-O-äthylester (48) in 10-30% Ausbeute. Daneben war 1-Hydroxy-1-alkyl-2-thiocarbonsäure-diisopropylamid (49) entstanden, das entweder durch Aminolyse des Aminothioessigsäure-O-äthylesters (47) mit anschließender Metallierung oder durch Aminolyse von (48) gebildet wurde.

Man umging die Bildung von (49), indem man das Diisopropylamin durch das sterisch gehinderte 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin ersetzte, das die Aminolyse des Esters mit dem Amin erschwert



(50)

Bei Verwendung von (50) isolierte man die 1-Hydroxy-alkansäurethionester (48) in teilweise guten Ausbeuten (vgl. Tab. 4).

Tab. 4 : Aus Ameisensäurethionäthylester dargestellte 1-Hydroxy-alkansäurethionäthylester

Carbonylverbindung	Verb. 48	Ausb. %
Cyclohexanon	a	21
Benzaldehyd	b	45 (Roh)
Benzophenon	c	65
Cyclohexenon-(2)	d	-
Östron-3-methyläther	e	-

2. Strukturzuordnung der Verbindungen (48a - c)

Die 1-Hydroxy-alkansäurethionester (48) identifizierte man außer durch Analysen durch Infrarot- und NMR-Spektroskopie.
Die Hydroxy-Gruppen absorbieren zwischen 3500 und 3300 cm^{-1}, die C=S zwischen 1200 und 1100 cm^{-1}, die C-O-C bei

1030 und 855 cm^{-1}. Diese Befunde stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten für ähnliche Verbindungen überein [33]. Im ^1H-NMR-Spektrum ergeben z. B. bei (48c) die aromatischen Protonen bei $\tau = 2,5 - 2,9$, die Hydroxy-Gruppe bei $\tau = 4,7$ (mit D_2O austauschbar), die Methylenprotonen bei $\tau = 5,5$ und die Methyl-Protonen bei $\tau = 8,8$ jeweils die entsprechenden Signale.

3. Versuch der Acylierung

Während α-Ketocarbonsäureester eine gutuntersuchte Verbindungsklasse darstellen, sind ihre Thioanaloga fast unbekannt [34]. Seit kurzem fanden diese jedoch großes Interesse [35, 36, 37]. So wurde α-Thioxophenylessigsäureäthylester (51) zwar isoliert, jedoch dimerisierte (51) sofort zu 1,3-Dithietan (52) [38].

---

33) C. J. Pouchert in 'The Aldrich Library of Infrared Spectra', Aldrich Chemical Co., 1970, S. 273.

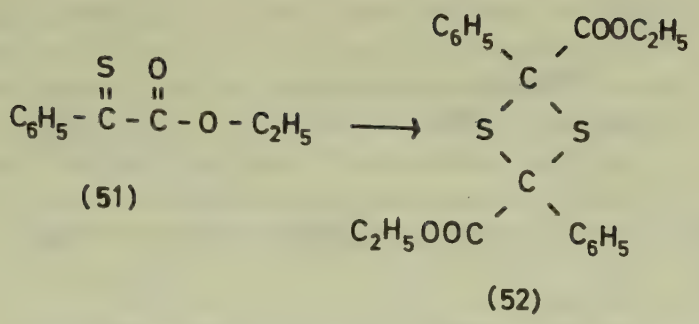
34) G. A. Russell u. L. A. Ochrymowycz, J. Org. Chem. 34, 3618 (1969).

35) K. Thimm u. J. Voß, Z. Naturforschg. 29b, 419 (1974).

36) P. Stäglich, K. Thimm u. J. Voß, Liebigs Ann. Chem. 1974, 671.

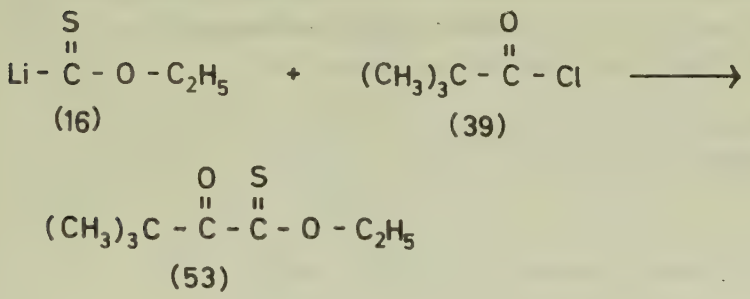
37) T. Hayashi u. H. Midorikawa, Tetrahedron Lett. 1973, 537.

38) K. Thimm u. J. Voß, Tetrahedron Lett. 1975, 537.



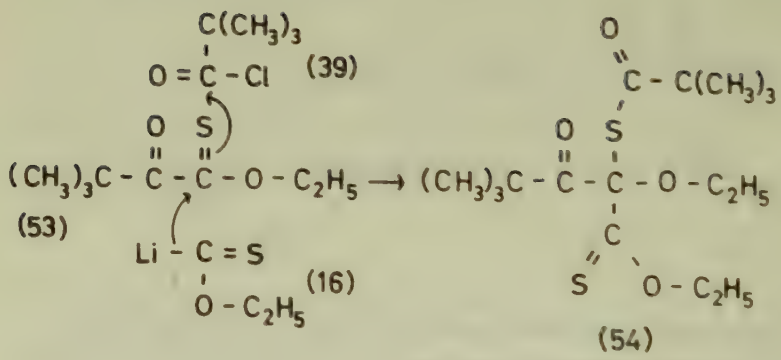
(51) (52)

α-Oxo-alkansäurethion äthylester (53) sollten durch Umsetzung von (16) mit Carbonsäurechloriden, wie Pivaloylchlorid (39) zugänglich sein.



(16) (39) (53)

Tropfte man zu einer Lösung von äquimolaren Mengen Ameisensäurethionester und Pivaloylchlorid bei -70°C in THF eine auf -70° vorgekühlte Lösung von äquimolaren Mengen Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperid in THF, so isolierte man nach der Hydrolyse mit NH_4Cl-Lösung nicht 1-Oxo-2,2-Di-methyl-buttersäurethion-äthylester (53) sondern 2-Äthoxy-2-(2,2-dimethyl-propionyl-thio)-4,4-dimethyl-3-oxo-pentanthionsäureäthylester (54) in 31% Ausbeute.



Die Bildung von (54) kann man sich damit erklären, daß (53) sich zwar intermediär bildet, doch sofort mit (16) und (39) weiterreagiert. Die CH-Aciditat von dem Thion-Kohlenstoff aus (53) ist wahrscheinlich größer als die von (16).

Bei geändertem Versuchsablauf sollte das Abfangen von (53) gelingen.

4. Strukturzuordnung von Verbindung (54)

Verbindung (54) identifizierte man außer durch die Elementaranalyse durch Infrarot-, ^{1}H-NMR- und Massenspektroskopie.

Der Keto-carbonylgruppe läßt sich die Bande von 1735 cm^{-1}, die Thioestercarbonylgruppe bei 1690 cm^{-1}, die Thioäther bei 1275 cm^{-1}, der C=S-Gruppe bei 1180-1070 cm^{-1} und der C-O-C-Gruppe bei 1040 cm^{-1} zuordnen. Diese Daten entsprechen Verbindungen ähnlicher Einzelstrukturen [39].

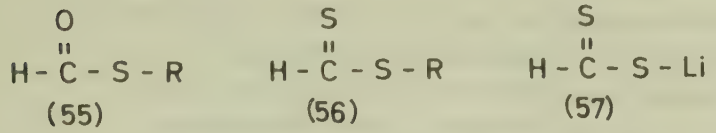
---

39) siehe lit. cit. 13 S. 60-71.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum ergeben die diastereotopen ($O-CH_2-$) Methylen protonen bei τ = 5,5 die entsprechenden Signale. Die Methylprotonen der tert.-Butylgruppen kommen als Singuletts bei τ = 8,8 während die Methyl-Protonen (der Äthyl-Gruppen) bei τ = 8,5-8,9 absorbieren. Im Massenspektrum ist der Molpeak der analysenreinen Substanz enthalten.

5. Ausblick

Lithiierte Ameisensäurethionester sollten sich analog den Thioformamiden auch in Lösung herstellen lassen. Bei dem entsprechenden Lithium-ameisensäurethionallylester ist die nach Woodward und Hoffmann erlaubte [2 s, 3 s]-Allylumlagerung zu 3-Butenthionsäure zu erwarten. Ferner sollten sich die entsprechenden Thiolester (55) bzw. Dithioester (56) und Lithium-dithioformiat (57) auch α-metallieren lassen.



(55) (56) (57)

J. Zusammenfassung

Formamide lassen sich nur durch Lithium-dialkylamide als Basen metallieren. Die lithiierten Formamide zerfallen in Kohlenmonoxid und Lithiumamid, wenn sie nicht sofort mit wirksamen Elektrophilen, wie z. B. Carbonsäurechloride, Aldehyde, Ketone und Trimethylchlorsilan abgefangen werden. Die Hypothese, daß sich Carbamoyllithium bei Wahl geeigneter Substituenten durch Chelatisierung des Metalls stabilisiert, ließ sich experimentell nicht bestätigen. Eine erwartete und nach Woodward und Hoffmann erlaubte [2 s, 3 s]-Allyl-Umlagerung tritt bei N-Allyl-N-methyl-carbamoyllithium nicht ein. Durch nucleophile Einführung von N-α-Alkoxymethyl-carbamoyllithium in Carbonylverbindungen, mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppe, sind primäre und sekundäre α-Hydroxyalkansäureamide darstellbar.

Ameisensäurethionester wurden von Lithium-dialkylamiden metalliert. Mit Carbonylverbindungen können z. B. α-Hydroxyalkansäurethionester dargestellt werden. Die bei der Acylierung entstehenden α-Oxo-alkansäurethionester reagieren weiter, indem sie ein zweites Mol Acylchlorid und Lithiumameisensäurethionester addieren.

Experimenteller Teil

A. Allgemeines

Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden unter trockenem, hochreinem Stickstoff ausgeführt [40].

Alle Lösungsmittel und flüssigen Chemikalien wurden vor ihrer Verwendung destilliert und gegebenenfalls getrocknet.

Als Kühlmittel benutzte man Aceton/Trockeneis bzw. flüssigen Stickstoff.

Zur Ermittlung der Schmelzpunkte diente eine Schmelzpunkt-Bestimmungsapparatur nach Dr. Tottoli der Firma Büchi, Flawil/Schweiz.

Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Göttingen.

Spektren wurden mit den folgenden Geräten aufgenommen :

IR : Infrarot-Spektralphotometer, Modell IR 8 der Fa. Beckmann-Instruments Inc., Fullerton/California ;

und Perkin-Elmer Infrarot-Spektrometer 157 G der Fa. Bodenseewerk Perkin-Elmer, Überlingen.

^{1}H-NMR : "Varian A 60" und "HA 100" der Firma Varian Associates, Palo Alto/California

---

40) Allgemeines über die Handhabung von alkalimetallorganischen Verbindungen bei U. Schöllkopf in Houben-Weyl-Müller, Methoden der org. Chemie, Bd. 13/1, S. 16 ff. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970 .

Die chemischen Verschiebungen sind in τ-Werten angegeben.

Angaben über Aufspaltungen der Signale (eingeklammerte Symbole hinter den τ-Werten) haben folgende Bedeutung :

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett ;

bei Multipletts mit AB-Teilen wurden die Zentren als chemische Verschiebungen angegeben (nicht korrigiert) .

B. Versuche mit N-Formyl-morpholin

1. Umsetzung mit Benzaldehyd "in situ" -Verfahren

Zur Lösung von 4,6 g (40 mmol) N-Formylmorpholin und 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd in 100 ml Tetrahydrofuran tropfte man in 20 min unter Rühren bei -75°C eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt aus 25 ml 1,6 n-Butyllithium (40 mmol) und 4,04 g (40 mmol) Diisopropylamin in 40 ml THF bei 0°C). Nach 6 h Rühren bei -75°C ließ man auf 0°C kommen und goß die Lösung in ca 200 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum (Rotationsverdampfer Badtemp. 60°C) von den leichflüchtigen Bestandteilen befreit. Der Rückstand (7,7 g) wurde 12 h in den Eisschrank (+7°C) gestellt ; die fein ausgefallenen Kristalle in wenig Äther gewaschen und umkristallisiert.

Man erhielt 6,8 g (78%) Mandelsäure-morpholinamid (20a) vom Schmp. 102°C .

IR-(KBr): ν = 3400 (OH), 1650-1600 (CO), 1100-1000 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,6 (m, arom., 5 H), 4,7 (s, -CH-, 1 H), 5,2 (s, -OH, mit D_2O austauschbar, 1 H), 6,2-7,0 (m, $-CH_2-$, 8 H).

$C_{12}H_{15}O_3N$ (221,2)	Ber.	C 65,14	H 6,83
	Gef.	C 65,30	H 6,89

2. Tropfte man analog dem in B 1 beschriebenen "in situ" - Verfahren zur Lösung von 4,6 g (40 mmol) N-Formylmorpholin und 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd in THF bei -75°C 25 ml (40 mmol) 1,6 n-Butyllithium in n-Hexan, so isolierte man nur N-Formylmorpholin und Benzaldehyd.

Tropft man zu 4,6 g (40 mmol) N-Formylmorpholin in 70 ml THF unter Rühren bei -75°C eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt nach B 1) in 10 min rührt 5 min, tropft 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd in 20 ml THF zu, rührt das Reaktionsgemisch 6 h bei -75°C nach, läßt auf 0°C kommen und hydrolisiert mit NH_4Cl-Lösung, so isoliert man nach dem Aufarbeiten analog B 1 nur Benzaldehyd.

3. Umsetzung mit Crotonaldehyd

Zur Lösung von 2,8 g (40 mmol) Crotonaldehyd und 4,6 g (40 mmol) N-Formylmorpholin in 100 ml THF tropfte man unter Rühren bei -75°C eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt nach B 1) in 20 min getropft. Nach 6 h Rühren bei -75°C ließ man auf 0°C kommen, goß in ca. 200 ml NH_4Cl-Lösung, trennte die organische Phase ab und trocknete sie über Na_2SO_4. Die Lösung wurde im Wasserstrahlvakuum (Rotationsverdampfer Badtemp. 60°C) vom Lösungsmittel befreit. Den zähflüssigen Rückstand 1,8 g (24%) chromatographierte man mit Äther über 200 g Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2-0,05 mm). Die vereinigten Hauptfraktionen (gelbe Zone) wurden vom Eluierungsmittel befreit. Man erhielt (aus Cyclohexan) 1,4 g (19%) braun-gelb-gefärbte Blättchen von 1-Hydroxy-3-methyl-propen (2)säure-morpholinamid (24 b) vom Schmp. 55-56°C,

IR (KBr) : ν = 3430 (-OH), 1660-1620 (CO), 1110-990 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 4,0-4,8 (=CH-, m, 1 H), 4,3 (=CH-CH_3, q, 1 H), 5,3 (-CH-, m, 1 H), 6,05 (OH, mit D_2O austauschbar, 1 H), 6,2-6,7 (-CH_2-, m, 8 H), 8,25 (-CH_3, d, 3 H).

$C_9H_{15}O_3N$ (185,2)	Ber.	C 58,36	H 8,16
	Gef.	C 58,46	H 8,16

4. Umsetzung mit Östron-3-methyl-äther

a) Östron-3-methyläther [41]: In 625 ccm 30% wäßriger Kalilauge wurden 1250 mg Östron heiß gelöst und nach dem Erkalten unter Hinzufügen von 250 ccm Dimethylsulfat eine halbe Stunde auf dem Wasserbad gekocht. Das aus der alkalischen Lösg. ausfallende Reaktionsprodukt wurde nach dem Verdünnen mit Wasser filtriert, zweimaliges Umkristallisieren aus absolutem Äthanol führte zu einem konstanten Schmelzpunkt 168,5-169°C. Man erhielt an reinem Monomethyläther 1,15 g.

IR (KBr) : ν = 1740 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,8-3,4 (arom., m, 3 H), 6,3 (O-CH_3, s, 3 H), 7,1-8,9 (CH_2 und CH, m, 15 H), 9,1 (CH_3, s, 3 H).

---

41) A. Butenandt, J. Stormer u. U. Westphal, Z. physiol. Chemie 208, 167 (1932).

b) Addition von Lithiummorpholid : Zur Lösung von 4,6 g (40 mmol) N-Formylmorpholin und 1,07 g (4 mmol) Östron-3-methyläther in 100 ml THF wurde unter Rühren bei -75°C eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt nach B 1) in 20 min getropft. Nach 6 h Rühren bei -75°C wurde bei dieser Temperatur 2,4 g (40 mmol) Eisessig in wenig THF gelöst zugetropft, das Lösungsgemisch auf 0°C kommen lassen und saugte das Lithium-acetat ab. Das Filtrat wurde im Wasserstrahlvakuum (Rotationsverdampfer Badtemp. 60°C) vom Lösungsmittel befreit. Die gelbliche, zähe Flüßigkeit kristallisierte über Nacht im Kühlschrank (+7°C).

Die Umkristallisation in Äthanol ergab 0,84 g (79%) Östron-3-methyläther. Das erwartete 17-Hydroxy-3-methoxy-1,3,5-östradien-17-N-morpholincarbonsäureamid (29c) konnte nicht nachgewiesen werden.

C. N-α-Alkoxymethylformamide

1. N,N-Di-methoxymethylformamid (24a) : Zur Suspension von 24 g (1 mol) Natriumhydrid in 400 ml THF tropfte man unter Rühren (KPG-Rührer) die Lösung von 22,5 g (0,5 mol) frischdestilliertes Formamid in 50 ml THF so zu, daß die Innentemp. 30°C nicht überstieg. Nach 10 min Rühren bei Raumtemp. tropfte man bei dieser Temp. in 30 min 80,5 g (1 mol) Chlormethylmethyläther. Man rührte 12 h nach, filtrierte vom ausgefallenen Natriumchlorid (unter Stickstoff) ab und destillierte am Rotationsverdampfer (Badtemp. 50°C) das Lösungsmittel ab. Den Rückstand fraktionierte man über eine 20 cm Vigreux-Kolonne und erhielt 43,3 g (65%) vom Sdp. 58-59°C/0,1 Torr. Durch Chromatographieren mit Äther/Petroläther (4 : 1) über Kieselgel und mehrfache Destillation konnte eine Verunreinigung von (24a) mit ca.

1 % Formaldehyd (NMR-spektroskopisch) nicht getrennt werden.

IR (Film): ν = 1720 - 1670 (CO), 1130 - 1000 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (CCl_4): τ = 1,72 (CH, s, 1 H) 5,33 ($N-CH_2-O$, d, J = 7 Hz, Koaleszenztemp. 130°C, 4 H), 6,78 (CH_3, s, 6 H).

$C_5H_{11}O_3N$ (133,2) Ber. C 45,10 H 8,33
Gef. C 44,64 H 8,15

2. N,N-Di-benzoxymethyl-formamid (24b): Zur Suspension von 12 g (0,5 mol) Natriumhydrid in 200 ml THF tropfte man unter Rühren die Lösung von 11,25 (0,25 mol) frisch destilliertes Formamid in 30 ml THF so zu, daß die Temp. 30°C nicht überstieg. Nach 10 min Rühren bei Raumtemp. tropfte man 78 g (0,5 mol) Chlormethyl-benzyläther wie oben zu und verfuhr nach C 1. Das stark verunreinigte Rohprodukt (17g) chromatographierte man mit Benzol über Kieselgel (Korngröße 0,2-0,05 mm) im Verhältnis 1 : 100 und erhielt zwei Hauptfraktionen (DC aller ca. 50 ml Fraktionen).

Die vereinigten Eluate der ersten Hauptfraktion wurden eingeengt und der Rückstand 74,g (13%) als Formaldehyd-dibenzylacetal vom Sdp. 188-190°C/ 13 Torr identifiziert.

IR (Film): ν = 3100-3020 (arom.), 1150-1040 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,75 (arom., m, 10 H), 5,25 ($O-CH_2-O$, s, 2 H), 5,44 (CH_2, s, 4 H).

Die vereinigten Hauptfraktionen der zweiten Zone wurden vom Eluierungsmittel befreit. Man erhielt 8,6 g (12%) (24b) eine Flüssigkeit vom Sdp. 120°C/0,1 Torr (Zersetzung), die nicht analysenrein erhalten werden konnte.

IR (Film): ν = 1710 - 1680 (CO), 1120 - 1030 (C-O-C) cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 1,82 (CH, s, 1H) 2,75 (arom., m, 10H), 5,1 und 5,3 ($N-CH_2-O$, je s, 4H), 5,53 und 5,61 (CH_2, 2 s, 4H).

3. N,N-Diisopropyloxymethyl-formamid (24c)

Die Darstellung von (24c) wurde analog C.1. mit 24 g (1 mol) Natriumhydrid, 22,5 g (0,5 mol) Formamid und 108 g (1 mol) Chlormethyl-isopropyläther durchgeführt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 53 g (49%) (24c) als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 93-95°C/6 Torr, die beim Aufbewahren schon nach wenigen Stunden auch im Dunkeln Paraformaldehyd abschied.

IR (Film): ν = 1690 (CO), 1130 - 990 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): τ = 1,74 (O=CH, s, 1 H), 5,15 und 5,28 ($N-CH_2-O$, je s 4 H), 6,3 (-CH, m, 2 H), 8,85 ($-CH_3$, d, 12 H).

4. N-Methyl-N-methoxymethyl-formamid (24d)

Die Darstellung von (24d) wurde analog C.1. mit 24 g (1 mol) Natriumhydrid, 59 g (1 mol) N-Methylformamid und 80,5 g (1 mol) Chlormethyl-methyl-äther durchgeführt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 80,5 g (78%) (24d) als farblose Flüssig -

keit mit Sdp 73°-75°C/ 15 Torr.

IR (Film): ν = 1680 (CO), 1100-1025 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 1,79 (OCH, s, 1 H), 5,32 ($N-CH_2-O$, s, 2 H), 6,78 ($O-CH_3$, s, 3 H), 7,13 ($N-CH_3$, s, 3 H).

$C_4H_9O_2N$ (103,1)	Ber.	C 46,59	H 8,80
	Gef.	C 46,39	H 8,94

D Umsetzung der α-N-Alkoxymethyl-formamide (24) mit Carbonylverbindungen

1. N,N-Bis-methoxymethylmandelsäureamid (28a) ("in situ"-Verfahren)

Zur Lösung von 5,3 g (40 mmol) N,N-Di-methoxymethyl-formamid (24a) und 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd in 100 ml THF wurde unter Rühren bei -75°C eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt nach B 1 S.43) in 20 min getropft. Nach 3 h bei -75°C ließ man auf 0°C kommen, goß in 200 ml einer gesätt. Ammonium-chloridlösung, trennte die organische Phase und trocknete über Na_2SO_4. Man destillierte im Wasserstrahlvakuum (Rotationsverdampfer Badtemp. 60°C) die Lösungsmittel ab. Der Rückstand 7,1 g (74%) chromatographierte man mit Äther über Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2-0,05 mm) im Verhältnis (1 : 100).
Die vereinigten Hauptfraktionen (Dünnschichtchromatogramm) wurden vom Eluierungsmittel befreit. Man isolierte (28a) nach Destillation Sdp 142-143°C / 0,05 Torr analysenrein.

IR (Film): ν = 3430 (OH), 1690-1640 (CO), 1120-980 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,65 (arom., m, 5 H), 4,6 (CH, m, 1 H), 5,35 (br. s, -OH, mit D_2O austauschbar, 1 H), 5,45 (je s, N-CH_2-O, 4 H), 6,7 und 6,81 (je s, CH_3, 6 H).

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239,3) Ber. C 60,24 H 7,16
Gef. C 60,13 H 7,17

2. N, N-Bis-methoxymethylbenzilsäureamid (28b)

Die Darstellung von (28b) wurde analog D 1 mit 5,3 g (40 mmol) N, N-Di-methoxymethylformamid (24a) und 7,3 (40 mmol) Benzophenon und 40 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile wurde in wenig Äther aufgenommen, abfiltriert und aus Äther umkristallisiert. Man erhielt 11 g (88%) von (28b) vom Schmp. 85-86°C (aus Äther).

IR (KBr): ν = 3420 (OH), 1690-1640 (CO), 1120-970 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,7 (arom., m, 10 H), 4,68 (-OH, s mit D_2O austauschbar, 1 H), 5,33 (N-CH_2-O, s, 4 H), 6,94 (O-CH_3, s, 6 H).

$C_{18}H_{21}O_4N$ (315,4) Ber. C 68,55 H 6,71
Gef. C 68,74 H 6,90

3. N, N-Bis-methoxymethyl-1-hydroxy-cyclohexan-carbonsäureamid (28c)

Die Darstellung von (28c) wurde analog D 1 mit 5,3 g (40 mmol) N, N-Di-methoxymethyl-formamid (24a) und 3,93 g (40 mmol) Cyclohexanon und 40 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mit Äther über Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2 - 0,05 mm) im Verhältnis (1 : 150) chromatographiert. Die vereinigten Hauptfraktionen (DC) wurden vom Eluierungsmittel befreit. Man erhielt 4,1 g (44,3 %) der farblosen, öligen Flüssigkeit (28c) vom Sdp. 119°C / 0,01 Torr.

IR (Film): ν = 3430 (OH), 1680-1620 (CO), 1110-980 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 5,05 ($N-CH_2-O$, s, 4 H), 6,37 (-OH, s mit D_2O austauschbar, 1 H), 6,7 ($O-CH_3$, s, 6 H), 8,0-8,8 ($-CH_2-$, m, 10 H).

$C_{11}H_{21}O_4N$ (231,3)	Ber.	C 57,12	H 9,15
	Gef.	C 57,00	H 9,15

4. Versuch der Darstellung von N, N-Bis-benzoxymethyl-benzilsäureamid (28d)

Die Darstellung von (28d) wurde analog D 1 mit 1,71 g (6 mmol) N, N-Di-benzoxymethyl-formamid (24b) und 1,09 g (6 mmol) Benzophenon und 6 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile chromatographierte man den Rückstand 0,45 g (16%) mit Äther über 100 g Kieselgel (Merck : Korngröße 0,08 mm). Nach Abziehen des Eluierungsmittels der einzelnen Fraktionen erhielt

man nur einige Tropfen eines zähen, farblosen Harzes, das nicht identifiziert werden konnte. Das IR-Spektrum des Rohproduktes enthielt keine Carbonylbande.

5. N-Methyl-N-methoxymethylmandelsäureamid (28e)

Die Darstellung von (28e) wurde analog D 1 mit 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid (24d), 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd und 40 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile chromatographierte man den Rückstand (8 g), ein dickflüssiges Öl, mit Äther über Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2-0,05 mm) im Verhältnis (1 : 100). Die vereinigten Hauptfraktionen wurden vom Eluierungsmittel befreit ; man erhielt 6,4 g (76%) (28e) Schmp. 49°C (aus Äther/Petroläther).

IR (KBr): ν = 3420 (OH), 1680-1630 (CO), 1125-1025 (C-O-C) cm^{-1}.

In $CDCl_3$ liegen die Rotationsisomeren von (28e) im Verhältnis (1 : 1,3) in Deutero-Benzol (1 : 1,4) vor.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,64 (arom., s, 5 H), 4,68 (d, J = 6 Hz) und 5,35 (d, J = 7 Hz) für die Methinprotonen, 5,35 und 5,72 (AB Teil, J = 11 Hz, diastereotope $-CH_2-$ Protonen), 5,35 (d, J = 6 Hz, OH austauschbar mit D_2O), 6,76 und 6,92 ($O-CH_3$, je zwei s, 3 H), 6,97 und 7,25 ($N-CH_3$, je 2 s, 3 H).

^{1}H-NMR (C_6D_6): τ = 2,64 - 2,96 (arom., m, 5 H) 4,69 (d, J = 7 Hz) und 4,99 (d, J = 7 Hz) für die Methinprotonen, 4,8 (-OH, "s", mit D_2O austauschbar), 5,43 und 5,99 (AB Teil, J = 11 Hz, diastereotope-CH_2-Protonen), 7,00 und 7,28 (O-CH_3, je zwei s, 3 H), 7,38 und 7,8 (N-CH_3, je zwei s, 3 H).

$C_{11}C_{15}O_3N$ (209,2)	Ber.	C 63,14	H 7,23
	Gef.	C 63,27	H 7,23

6. N-Methyl-N-methoxymethylbenzilsäureamid (28 f)

Die Darstellung von (28f) wurde analog D 1 mit 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid (24d), 7,3 g (40 mmol) Benzophenon und 40 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile versetzte man den Rückstand mit ca. 15 ml Äther und filtrierte die ausgefallenen Kristalle 9,8 g (85%) ab. Das mit wenig Benzophenon verunreinigte Rohprodukt chromatographierte man mit Äther über Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2 - 0,05 mm) im Verhältnis (1 : 200). Die vereinigten Hauptfraktionen (DC) wurden vom Eluierungsmittel befreit und Umkristallisation aus Äther/Petroläther ergab farblose Nadeln von (28f) vom Schmp. 110°-112°C.

IR (KBr): = 3350 (OH), 1670-1610 (CO), 1130-970 (C-O-C) cm^{-1}.

Bei der Messtemp. (25°C) liegt die Halbwertszeit der E/Z-Isomerisierung in der gleichen Größenordnung wie die Zeitkonstante des NMR-Spektrometers. Man beobachtet daher für die unterschied-

lichen Protonen nur breite, nicht aufgelöste Signale. Als chemische Verschiebungen sind deren Zentren angegeben.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,63 (arom., m, 10 H), 4,5 (OH, mit D_2O austauschbar, 1 H), 5,2 ($N-CH_2-O$, 2 H), 6,85 ($O-CH_3$, 3 H), 7,25 ($N-CH_3$, 3 H).

$C_{17}H_{19}O_3N$ (285,3)	Ber.	C 71,56	H 6,71
	Gef.	C 71,60	H 6,53

7. Darstellung von N-Methyl-N-methoxymethyl-1-hydroxy-cyclohexansäureamid (28 g)

Die Darstellung von 28 g) wurde analog D 1 mit 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid (24 d), 3,93 g (40 mmol) Cyclohexanon und 40 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile wurde der Rückstand mit Äther über Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2-0,05 mm) im Verhältnis (1 : 150) chromatographiert. Die vereinigten Hauptfraktionen wurden vom Eluierungsmittel befreit und isolierte 4,6 g (57,3%) der farblosen, öligen Flüssigkeit (28 g) vom Sdp. 107°C/ 0,01 Torr.

IR (Film): ν = 3410 (OH), 1660-1600 (CO), 1110-1010 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 5,04 ($N-CH_2-O$, s, 2 H), 6,38 (OH, s mit D_2O austauschbar, 1 H), 6,68 ($O-CH_3$, s, 3 H), 6,92 ($N-CH_3$, s, 3 H), 8,1-8,6 ($-CH_2-$, m, 10 H).

$C_{10}H_{21}O_3N$ (201,3) Ber. C 59,68 H 9,52
Gef. C 59,53 H 9,44

8. Darstellung von N-Methyl-N-methoxymethyl-1-hydroxy-zimtsäureamid (28h)

Die Darstellung von (28 h) wurde analog D 1 mit 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid (24d), 5,3 g (40 mmol) Zimtaldehyd und 40 mmol Lithium-diisopropylamid durchgeführt. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile chromatographierte man das dunkelgelbe, mit Zimtaldehyd verunreinigte Öl mit Äther über Kieselgel (Merck : Korngröße 0,2-0,05 mm) im Verhältnis (1 : 200). Zuerst wurde Zimtaldehyd eluiert . Die vereinigten Hauptfraktionen (DC) wurden vom Eluierungsmittel befreit und Umkristallisation aus Cyclohexan ergab blaß gelbe Kristalle (28h) vom Schmp. 62-63°C in 39,4 % (3,7 g) Ausbeute.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3450 (OH), 1675-1630 (CO), 1120-1030 (C-O-C) cm^{-1}.

Dem ^{1}H-NMR in $CDCl_3$ ist zu entnehmen, daß sich Rotationsisomere (1 : 1) der cis/trans-Isomeren im Verhältnis (1 : 2) von (28h) gebildet haben.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,6-3,85 (arom., m, 5 H), 3,26 (d, J = 8 Hz, φ -CH= , 1 H), 3,81 (d vom d, J = 8 Hz, mit J = 2 Hz durch Allylkopplung mit aufgespalten, 1 H), 5,0 (d vom d, J = 6 Hz) und 5,4 (d, J = 6 Hz) für das Methinproton, 5,23 und 5,38 (AB Teil, J = 7 Hz, diastereotope CH_2-Protonen), 5,55 (-OH, br. m mit D_2O austauschbar, 1 H), 6,8 (O-CH_3, s, 3 H), 7,06 (N-CH_3 ; d, J = 3 Hz , 3 H).

$C_{13}H_{17}O_3N$ (235,3) Ber. C 66,36 H 7,28
Gef. C 66,24 H 7,18

9. Versuch der Darstellung von 17-Hydroxy-3-methyl-1,3,5 (10)-östradien-17-carbonsäure-N-methyl-N-methoxymethylamid (28 i)

Die Darstellung von (28 i) wurde analog D 1 mit 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid (24 d), 1,07 g (4 mmol) Östron-3-methyläther und 40 mmol Lithium-diisopropylamid versucht. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile gewann man 9,7 g Östron-3-methyläther vom Schmp. 168-169°C zurück, der durch Vergleichsspektren (IR + NMR) identifiziert wurde.

10. Versuch der Darstellung von N, N-Diisopropyloxymethylbenzilsäureamid (28k)

Die Darstellung von (28k) wurde analog D 1 mit 7,6 g (40 mmol) N, N-Diisopropyloxymethylformamid, 7,3 g (40 mmol) Benzophenon und 40 mmol Lithium-diisopropylamid versucht. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile konnte nur Benzophenon quantitativ zurückgewonnen werden.

11. Versuch der Darstellung von N, N-Diisopropyloxymethylmandelsäureamid (28 l)

Die Darstellung von (28 l) wurde analog D 1 mit 7,6 g (40 mmol) N, N-Diisopropyloxymethylformamid, 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd und 40 mmol Lithium-diisopropylamid versucht. Nach

Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile konnte nur eingesetztes Benzaldehyd quantitativ isoliert werden.

12. Umsetzungen mit Benzophenon

Tropfte man zu 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid in 70 ml THF unter Rühren bei -75°C eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid in 10 min , rührte 1 min, tropfte 7,3 g (40 mmol) Benzophenon in 50 ml THF gelöst zu, rührt das Reaktionsgemisch 24 h bei -75°C nach, läßt auf 0°C kommen und hydrolisiert mit NH_4Cl-Lösung, so isoliert man nach dem Aufarbeiten analog D 1 nur Benzophenon.

Ersetzt man das Metallierungsmittel beim " in situ " -Verfahren nach D 1 durch äquimolare Mengen (40 mmol) :

1) 25 ml 1,6 n n Buthyllithium in n-Hexan
2) " BuLi " mit 2 g HMPT
3) " BuLi " mit 2 g [18]-Krone-6 (Kronenäther)
4) 4,5 g frischsublimiertes Kalium-t-Butanolat
5) 2,25 K-t-Butanolat und 12,3 ml " BuLi "

so gewinnt man Benzophenon und Formamid (24d) zurück. Jedoch bei Verwendung äquimolarer Mengen von Lithium-2,2,6,6 - Tetramethyl-piperid isoliert man (28b) in 71% Ausbeute.

E. Abspaltung der Methoxymethyl-Schutzgruppe

1. Mandelsäureamid (31)

Zur Lösung von 3 g (1,25 mmol) N,N-Bis-methoxymethylmandelsäureamid (28a) in 50 ml THF tropfte man 10 ml 2 n Salzsäure, rührt 24 h bei Raumtemp. und engte am Rotationsverdampfer (Badtemp. 60°C) ein. Man erhielt 1,8 g zähflüssiges Öl, aus dem sich Paraformaldehyd abschied. Zur Reinigung chromatographierte man das Rohprodukt mit ca. 1 Liter Äther/Petroläther (5 : 3) über 200 g Kieselgel (Merck : Korngröße 0,08 mm) . Die vereinigten Hauptfraktionen (DC) wurden vom Eluierungsmittel befreit ; man isolierte 1,5 g (80%) farblose Kristalle. Umkristallisation aus Aceton ergab Mandelsäureamid (31) [42] vom Schmp. 131-132°C.

IR (KBr) : ν = 3350 (OH), 3450-3200 (NH_2), 1660-1580 (CO) cm^{-1}.

2. N-Methyl-DL-mandelsäureamid (32)

Man verfuhr analog zu E 1 mit 3 g (1,43 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylmandelsäureamid (28e) und isolierte 1,4 g (61%) (32), farblose Kristalle, Schmp. 98°C (aus Benzol).

IR (KBr) : ν = 3320 (OH), 3200 (NH), 1670-1600 (CO) cm^{-1}.

---

42) A. Einhorn u. R. Feibelmann , Liebigs Ann. Chem. 361, 145 (1908) ; Org. Synthesis III, 536 .

a) Modifikation in Äthanol/HCl

Zur Lösung von 3 g (1,43 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylmandelsäureamid (28 e) in 50 ml THF tropfte man 1 g konz. Salzsäure, rührte 12 h bei Raumtemp., engte am Rotationsverdampfer (Badtemp. 60°C) ein, nahm in Äther auf, neutralisierte mit $NaHCO_3$-Lösung, wusch mit Wasser, trennte die organische Phase ab und trocknete über Na_2SO_4, so erhielt man nach Verdampfen des Äthers 2,18 g (92%) N-Methyl-DL-mandelsäureamid (32) vom Schmp. 97-98°C.

IR (KBr): ν = 3320 (OH), 3200 (NH), 1670-1600 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,66 (arom., s, 5 H), 3,4 (NH, br. m mit D_2O austauschbar, 1 H), 5,1 (-CH, br. s, 1 H), 5,6 (-OH, s mit D_2O austauschbar, 1 H), 7,33 (d, J = 10 Hz, nach D_2O-Austausch s, 3 H).

$C_9H_{11}O_2N$ (165,2)	Ber.	C 65,44	H 6,71
	Gef.	C 65,41	H 6,70

F. 1-Cyclohexen-(1)-N,N-Dimethylessigsäureamid (34)

Zur Lösung von 3 g (1,75 mmol) 1-Hydroxy-N,N-Dimethyl-cyclohexansäureamid (33) in 20 ml Pyridin wurden unter Rühren 2,1 g (1,75 mmol) Thionylchlorid so zugetropft, daß die Innentemp. 20°C nicht überstieg (Eisbadkühlung) [43]. Man rührte 2 h bei Raumtemp., saugte vom ausgefallenen Hydrochlorid ab, versetzte das

43) Nach M.S. Newman, A. Arkell u. U. Fukunagu, J. Amer. Chem. Soc. 82, 2500 (1960).

Filtrat mit 150 g Eis, engte am Rotationsverdampfer (Badtemp. 80°C) ein, nahm in Äther auf, wusch mit Wasser, trennte und trocknete über $MgSO_4$ die organische Phase und verdampfte den Äther. Der Rückstand kristallisierte über Nacht im Kühlschrank. Man erhielt 2,5 g (92%) 1-Cyclohexen-(1)-N, N-dimethyl-essigsäureamid (34) mit Schmp. 127-129°C (aus Äther).

IR (KBr): ν = 1670-1620 (CO) cm^{-1}

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 6,0 (=CH-, m, 1 H), 6,85 (d, J = 2 Hz), $N(CH_3)_2$, 6 H), 7,6-8,5 ($-CH_2-$, m, 8 H).

G. α-Trimethyl-silyl-N, N-Dimethylameisensäure-amid (35)

Man verfährt wie bei D. 1. S. 49 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 3,5 g (32 mmol) Chlortrimethylsilan statt Benzaldehyd [2,4 g (32 mmol) N, N-Dimethylformamid, 32 mmol Lithium-diisopropylamid]. Das Gemisch ließ man auf 20°C kommen, destillierte bei 14 Torr am Rotationsverdampfer (Badtemp. 25°C) leichtflüchtige Bestandteile ab, nahm den Rückstand in Benzol auf, filtrierte unter N_2 vom Lithiumchlorid, engte das Filtrat ein und fraktionierte über eine 10 cm Vigreux-Kolonne. Man erhielt 1,72 g (37%) α-Trimethyl-silyl-N, N-dimethylameisensäureamid (35) vom Sdp. 53°C/14 Torr, farbloses hydrolyseempfindliches Öl.

IR (Film): ν = 1680-1640 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 7,1 (d, J = 8 Hz, $N(CH_3)_2$, 6 H), 9,7 ($C-CH_3$, s, 9 H).

$C_6H_{15}OSi$ (145,3)	Ber.	C 49,61	H 10,41
	Gef.	C 49,87	H 10,34

H. Versuche zur Alkylierung mit Alkylhalogeniden und Epoxiden

1. Mit Allylbromid

Die Reaktionen wurden analog D.1. S. 49 mit 2,92 g (40 mmol) N,N-Dimethylformamid bzw. 4,1 g (40 mmol) N-Methyl-N-methoxymethylformamid (24 d) und 4,8 g (40 mmol) Allylbromid durchgeführt. Nach dem Aufarbeiten erhielt man nur braune Harze, die keine C=O-Bande im IR-Spektrum zeigten.

2. Mit Methyljodid

Die Reaktionen wurden analog D.1. S. 49 mit 2,92 g (40 mmol) N,N-Dimethylformamid bzw. 4,1 (40 mmol) (24 d) und 5,68 g (40 mmol) Methyljodid durchgeführt. Nach dem Aufarbeiten erhielt man nur braune Harze, die keine C=O-Bande im IR-Spektrum zeigten.

3. Mit Benzylbromid

Man verfuhr analog zu D.1. S. 49 mit 2,92 g (40 mmol) N,N-Dimethylformamid bzw. 4,1 g (40 mmol) (24 d) und 6,84 g (40 mmol) Benzylbromid. Beim Versuch mit (24 d) erhielt man nur braune Harze (keine C=O-Bande im IR-Spektrum). Bei der Umsetzung mit DMT isolierte man Dimethyl-benzylamin mit Sdp. 67-68°C / 14 Torr (1,24 g (23%)) ;

Pikrat Schmp. 96°C (Lit. 24 Schmp. 97°C).

4. Mit Styroloxid

Die Reaktionen wurden analog D.1. S.49 mit 2,92 g (40 mmol) DMF bzw. 4,1 g (40 mmol) (24d) und 4,8 g (40 mmol) Epoxyäthyl-benzol durchgeführt. Nach dem Aufarbeiten der Reaktion erhielt man nur das Epoxid quantitativ zurück.

I. Versuche zur [2s , 3s]-Umlagerung

a) Tropfte man eine auf -65°C vorgekühlte Lösung von 40 mmol Lithium-diisopropylamid (hergestellt nach B.1. S.43) zu 4 g (40 mmol) N-Allyl-N-Methylformamid (13) in 30, 50, 75, 100 ml THF unter Rühren bei -110, -90, -75, -60, -50°C, rührte bei diesen Temp. 1 min, 30 min, 2, 6, 12 bzw. 24 h, neutralisierte bei denselben Temp. mit 2,4 g (40 mmol) Eisessig in 10 ml THF, ließ auf Raumtemp. kommen, saugte vom Li-acetat ab und engte am Rotationsverdampfer (Badtemp. 30°C) ein, so isolierte man nur wenige Tropfen eines braunen Harzes (keine C=O-Bande im IR-Spektrum).
Bei ananlogen Versuchen mit N-Allyl-N-methyl-thioformamid (dargestellt aus (13) und P_2S_5) [44] wurden nur schwarze, schwefelhaltige, nicht zu identifizierende Öle isoliert.

b) N-Allyl-N-methylmandelsäureamid (42) wurde analog zu D.1. S. 49 mit 4 g (40 mmol) (13) und 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd dargestellt. Man erhielt 6,8 g (73%) α-Hydroxyamid als braun-weiße Blättchen vom Schmp. 66-67°C (aus Benzol).

---

44) J.W.Scheeren, P.H.Oomsu, R.J.F.Nivard, Synthesis, 1973 , 149.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (OH), 1670-1610 (CO) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,68 (arom., s, 5 H), 4,35 (=CH-, m, 1 H), 4,85 (=CH_2, m, 2 H), 5,05 (-CH, m, 1 H), 5,3 (-OH, br. s mit D_2O austauschbar, 1 H), 6,15 (br. d, J = 18 Hz, -CH_2- , 2 H), 7,2 (d, J = 14 Hz, N-CH_3, 3 H).

$C_{12}H_{15}O_2N$ (205,3)	Ber.	C 70,22	H 7,37
	Gef.	C 70,07	H 7,31

J. Versuche zur Acylierung

a) 2,2-Di-methyl-1-oxo-N,N-dimethylbuttersäure-amid (40a)

Man verfährt wie bei D.1. beschrieben, jedoch unter Verwendung von 4,8 g (40 mmol) Pivaloylchlorid statt Benzaldehyd, 40 mmol Lithium-2,2,6,6,-tetramethylpiperid statt Lithium-diisopropylamid und 2,92 g (40 mmol) DMF statt (24a). Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer bei 14 Torr (Badtemp. 40°C) chromatographierte man den Rückstand (zähes, braunes Öl) mit Äther über 400 g Kieselgel (Merck: Korngröße 0,2-0,05 mm). Die vereinigten Hauptfraktionen (DC) wurden eingeengt. Man erhielt 3 g (47%) (40a) vom Sdp. 60°C/0,2 Torr.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1705 (C-CO-C) 1640 (N-CO-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR($CDCl_3$): τ = 7,09 (d, J = 5 Hz, N-CH_3, 6 H), 8,76 (C-CH_3, s, 9 H).

$C_8H_{15}O_2N$ (157,2)	Ber.	C 61,12	H 9,60
	Gef.	C 61,22	H 9,67

b) 2,2-Dimethyl-1-oxo-N-methyl-N-methoxymethyl-buttersäureamid (40b)

Man verfuhr wie bei D.1. beschrieben, jedoch unter Verwendung von 4,8 g (40 mmol) Pivaloylchlorid statt Benzaldehyd, 40 mmol (50) statt Lithium-diisopropylamid. Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer bei 14 Torr (Badtemp. 40°C) isolierte man 4,1 g (55%) Rohprodukt (40b).

IR (Film): ν = 1705 (C-COC), 1655 (N-CO-C), 1110 - 990 (C-O-C) cm^{-1}.

K. 1-Hydroxy-alkansäurethionäthylester (48)

1. 1-Hydroxy-cyclohexansäure-thionäthylester (48a)

Man verfuhr wie bei D.1. S.49 beschrieben unter Verwendung von 3,6 g (40 mmol) Thionameisensäureäthylester (47)[45], 3,93 (40 mmol) Cyclohexanon und 40 mmol (50). Aufgearbeitet wurde wie unter J. S.63 beschrieben. Man isolierte 1,6 g (21%) (48a), gelbliches, zähes Öl vom Zers.-P. 110°C / 0,01 Torr.

---

45) R. Mayer u. H. Berthold, Z. Chem. 3, 310 (1963).

IR (Film) : ν = 3410 (OH), 1200-1150 (C=S), 1030 und 855 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) : τ = 5,44 ($O-CH_2$, q , 2 H), 6,24 (OH, s mit D_2O austauschbar, 1 H), 8,1-8,6 ($-CH_2-$, m, 10 H), 8,58 ($-CH_3$, t, 3 H),

$C_9H_{16}O_2S$ (188,2) Ber. C 57,41 H 8,57
Gef. C 57,45 H 8,61

2. Mandelsäure-thionäthylester (48b)

Man verfuhr wie bei D, 1. S.49 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 3,6 g (40 mmol) (47), 4,24 g (40 mmol) Benzaldehyd und 40 mmol (50). Aufgearbeitet wurde wie unter J. a) S.63 beschrieben (mit Äther/Petroläther (7 : 2) als Eluierungsmittel). Man isolierte 3,53 g (45%) (48b) als nicht analysenreines, gelb-braunes Öl. (Zers.-P. 90°C / 0,01 Torr.

IR (Film) : ν = 3350 (OH), 1210-1140 (CS), 1020 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : τ = 2,7 (arom., m, 5 H), 4,4 (-CH , m, 1 H), 5,4 ($-CH_2$, br. s, 2 H), 6,4 (OH, m mit D_2O austauschbar, 1 H), 8,8 (CH_3, t, 3 H).

3. Benzilsäurethionäthylester (48c)

Man verfuhr wie bei D.1. S. 49 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 3,6 g (40 mmol) (47), 7,3 g (40 mmol) Benzophenon und 40 mmol (50). Aufgearbeitet wurde wie unter J .

S.63 (mit Äther/Petroläther (7 : 1) als Eluierungsmittel) beschrieben. Man isolierte 7,1 g (65%) (48c) als gelbes Öl vom Zers.-P. 120°C/0,01 Torr.

IR (Film): ν = 3350 (OH), 1175-1130 (CS), 1030 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 2,4-2,8 (arom., m, 10 H), 4,82 (OH, s mit D_2O austauschbar, 1 H), 5,44 ($-CH_2$, q, 2 H), 8,78 (CH_3, t, 3 H).

$C_{16}H_{16}O_2S$ (272,4)	Ber.	C 70,56	H 5,92
	Gef.	C 70,51	H 6,05

4. Umsetzung mit Cyclohexenon-(2)

Man verfuhr wie bei D.1. S.49 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 3,6 g (40 mmol) (47), 3,85 (40 mmol) Cyclohexenon-(2) und 40 mmol (50). Aufgearbeitet wurde wie unter J. a) S.63 beschrieben. Man erhielt nicht zu identifizierende braunschwarze Öle, die im IR-Spektrum eine Carbonylbande zeigen. Im Rohprodukt wurde dünnschichtchromatographisch Cyclohexenon nachgewiesen.

5. Umsetzung mit Östron-3-methyläther

Man verfuhr wie bei D.1. S. 49 beschrieben, jedoch unter Verwendung von 1,8 g (20 mmol) (47), 0,5 g (2 mmol) Östron-3-methyläther und 20 mmol (50). Nach Abziehen der leichtflüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer 14 Torr (Badtemp. 40°C) gewann man 0,48 g Östron-3-methyläther zurück.

L. α-Oxo-alkansäurethionester

Man verfuhr wie bei D.1. S. 49 beschrieben unter Verwendung von 3,6 g (40 mmol) Thionameisensäureäthylester (47), 4,8 g (40 mmol) Pivaloylchlorid und 40 mmol Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperid. Aufgearbeitet wurde wie unter J.a) S. 63 beschrieben. Man isolierte 4,3 g (31%) eines braungelben Öls vom Zers.-P. 100°C/ 0,01 Torr, das als 2-Äthoxy-2-(2,2-dimethylpropionyl-thio)-4,4-dimethyl-3-oxopentanthionsäureäthylester (54) identifiziert wurde. Der erwartete 2,2-Dimethyl-1-oxothionbuttersäureäthylester konnte nicht nachgewiesen werden.

IR (Film): ν = 1735 (C-CO-C), 1275 (C-S-C), 1180-1070 (C=S), 1040 (C-O-C) cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): τ = 5,45 ($O-CH_2$, q, 2 H), 6,38 (m = a, a', x 3 der diastereotopen $O-CH_2$, 2 H), 8,75 und 8,78 ($(CH_3)_3$ C, je s, 18 H), 8,62 und 8,72 ($-CH_3$, je t, 6 H).

$C_{16}H_{28}O_4S_2$ (348,5) Ber. C 55,14 H 8,10
Gef. C 54,98 H 8,15

Lebenslauf

Am 16. 3. 1947 wurde ich, Heiko Beckhaus, als Sohn des Kaufmanns Helmut Beckhaus und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Reuter, in Lüneburg geboren. Dort besuchte ich von April 1953 bis Mai 1954 die Volksschule und im Anschluß daran die Volksschule Deutsch-Evern/ bei Lbg.. Von April 1958 bis April 1962 besuchte ich die Herderschule in Ochtmissen und von April 1962 bis zur mit Erfolg abgeschlossenen Reifeprüfung im Juni 1968 das Ostsee-Gymnasium in Timmendorfer Strand. In diesem Zeitraum gehörte ich dem Bugenhagen-Internat an.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich in Göttingen mit dem Studium der Chemie. Dort bestand ich im Oktober 1971 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung. Unter der Leitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf fertigte ich meine Diplomarbeit an und legte im April 1973 die Diplom-Chemiker Hauptprüfung ab.

An der vorliegenden Dissertation arbeitete ich wiederum unter der Leitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf .